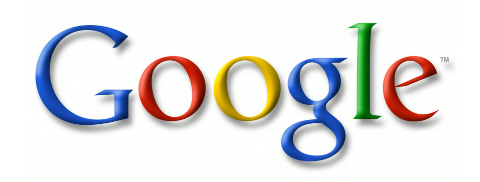
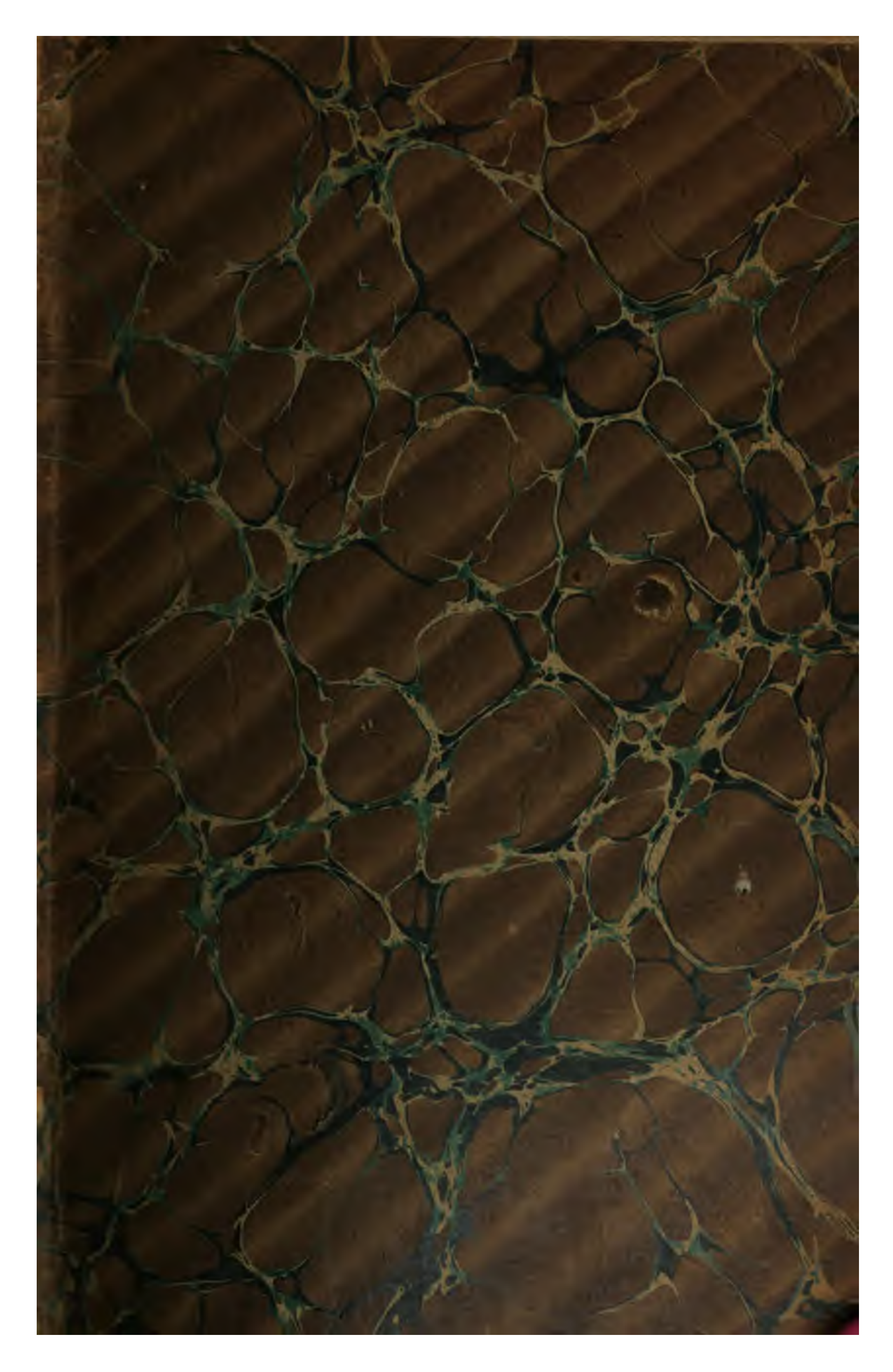
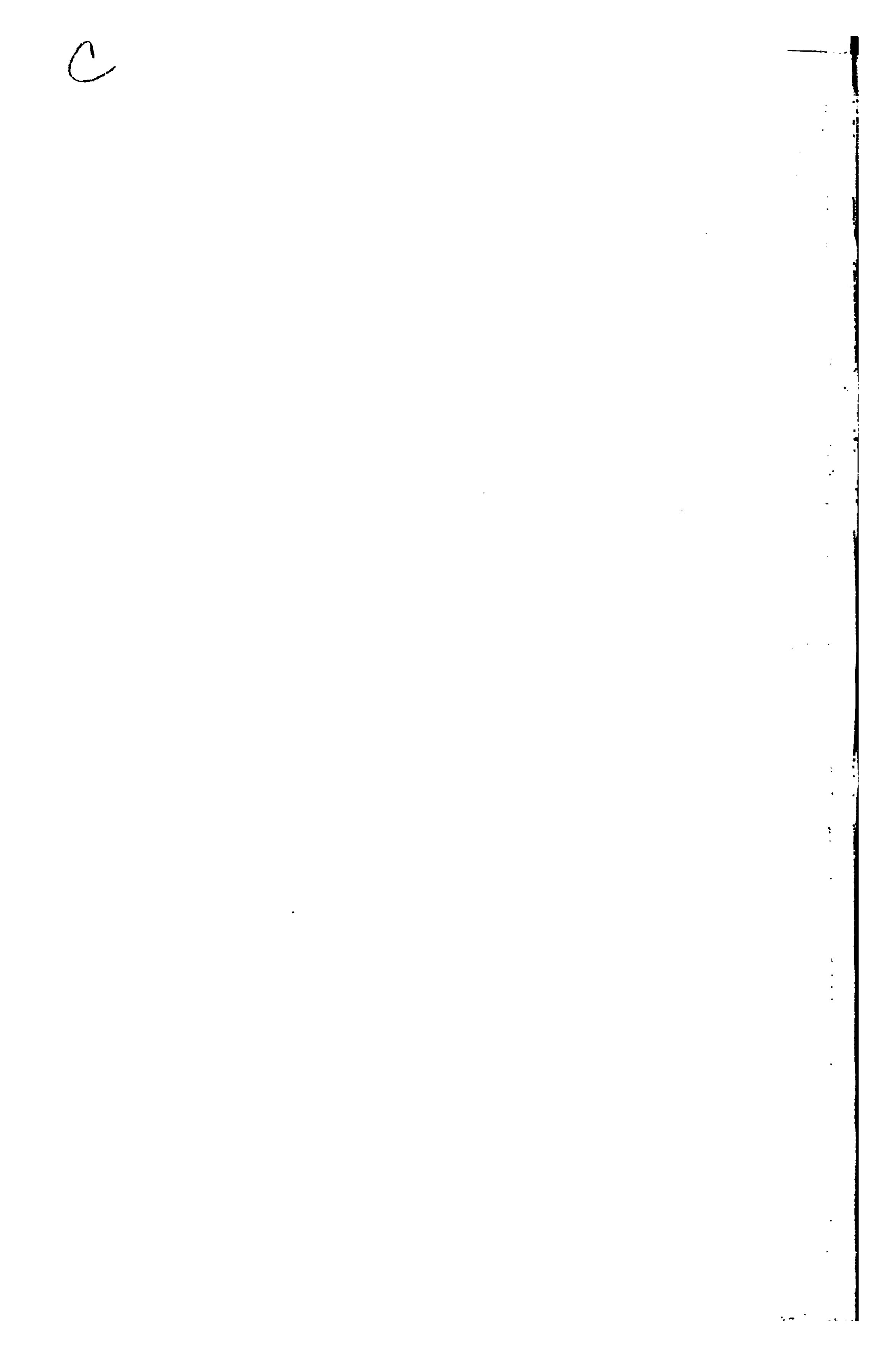



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

TOME XVII

CONDITIONS DE LA PUBLICATION

Les *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique* paraissent tous les deux mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT ANNUEL :

Paris, **24** fr. — Départements, **25** fr. — Union postale, **26** fr.

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

FONDÉES

Par J.-M. CHARCOT

PUBLIÉES PAR MM.

GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE

Secrétaires de la rédaction : CH. ACHARD, R. WURTZ

1re SÉRIE. — TOME DIX-SEPTIÈME. — 1905

Contenant 11 planches en noir et en couleurs
et 87 figures dans le texte.



PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1905

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA FONCTION ADIPOPEXIQUE DU FOIE

PAR

MM. A. GILBERT et J. JOMIER

L'un de nous avec M. Carnot établissait naguère[1] d'une façon décisive la réalité de la fixation par le foie des graisses du sang et de l'alimentation; il proposait de donner à cette fonction le qualificatif d'*adipopexique* qui fut communément adopté.

Nous avons repris depuis plusieurs mois, par le détail, l'étude de la fonction adipopexique. Nous avons étudié le foie de 44 chiens et de 23 lapins normaux soumis à des régimes divers et sacrifiés à des moments variés de la digestion ou inanitiés durant une période de 1 jour à 8 jours 1/2. Nous avons pu observer ainsi les diverses localisations de la

1. Gilbert et Carnot, *Les fonctions du foie*, 1902, Naud, Paris, p. 128 et suivantes.

graisse hépatique et signaler là plusieurs points non encore décrits; nous avons examiné la teneur adipeuse du foie pendant l'inanition, suivant le moment de l'ingestion et suivant le régime. Tous ces sujets seront traités respectivement dans des chapitres spéciaux.

Les chiens ont été sacrifiés par piqûre du bulbe, les lapins par traumatisme bulbaire. Rapidement le foie était extrait et de petits morceaux de divers lobes, de 1/2 à 1 centimètre de côté et de 2 millimètres d'épaisseur étaient portés dans le mélange fort chromo-osmio-acétique de Flemming. Ils y séjournaient de 20 à 24 heures, étaient rincés pendant plus de 48 heures dans l'alcool à 60°, et, après un passage de 2 heures dans l'alcool absolu, étaient maintenus 22 heures environ à l'étuve à 37° dans un mélange à parties égales de paraffine fusible à 52° et de chloroforme; ils étaient coulés dans la paraffine forte après 2 heures d'étuve à 54°. Les coupes étaient pratiquées au 300e de millimètre. Elles étaient examinées sans coloration préalable ou bien étaient colorées tantôt à la fuchsine acide en solution très faible après mordançage de 18 à 24 heures à l'étuve à 37° dans une solution d'alun de chrome, tantôt suivant le procédé safranine-violet de gentiane-orange G de Flemming.

LOCALISATION DE LA GRAISSE DANS LA CELLULE HÉPATIQUE

Tous nos chiens, sauf un, et tous nos lapins présentaient dans leur *cellule hépatique* des granulations noires de graisse, tantôt sous forme de points ronds de dimension appréciable, tantôt sous l'aspect de très fines poussières agglomérées en petits amas plus ou moins arrondis. Cette graisse, constamment, obéissait à la loi de localisation suivante :

Dans les travées monocellulaires, les granulations. lorsqu'elles sont assez nombreuses, occupent le grand axe de la cellule en une série ininterrompue; moins nombreuses, elles se séparent en deux groupes massés contre les deux extrémités de cet axe; lorsque la cellule

ne présente qu'une ou deux granulations graisseuses, celles-ci avoisinent l'un ou l'autre de ces deux points et n'occupent qu'exceptionnellement un autre point de l'axe médian.

Aux endroits où la travée, par convergence des travées élémentaires, devient multicellulaire, la graisse aussitôt affecte une autre disposition : elle abandonne le grand axe de la cellule pour se porter le long d'un ou de deux bords de celle-ci ; les côtés contigus des cellules voisines sont garnis eux aussi de granulations graisseuses. Parfois celles-ci se massent exclusivement autour du point commun à 3 cellules voisines.

En résumé, les granulations graisseuses ne sont pas répandues au hasard sur toute l'aire de la cellule hépatique, mais elles restent toujours groupées ou en bande rectiligne plus ou moins large, ou en amas d'un développement moindre. Chez un seul animal à foie gras, les grains étaient trop abondants et la cellule trop rétractée, par vice de fixation sans doute, pour que cette règle pût se vérifier.

Ainsi s'explique l'inégale richesse apparente en graisse des divers points de la même préparation. Suivant l'incidence de la coupe et suivant le groupement des cellules, tantôt la graisse forme des amas localisés à un ou deux points, tantôt au contraire elle existe tout le long des côtés voisins de plusieurs cellules en contact, paraissant à ce niveau beaucoup plus abondante.

Jamais les grains graisseux n'entrent eu rapport de contiguïté avec les capillaires sanguins.

Parfois cependant, très rarement il est vrai, on peut voir une petite granulation noire se projeter sur la limite exacte de la cellule ou très près de celle-ci, contre le capillaire sanguin ; cette granulation nous a semblé toujours appartenir à la paroi même du capillaire : elle n'offre pas la finesse extrême et la délicatesse qu'ont le plus souvent les granulations cellulaires ; mais elle forme un point d'un noir franc rappelant tout à fait par l'intensité de la coloration les granulations de la cellule de Küppfer.

Les zones où se cantonne la graisse cellulaire répondent

exactement à la situation des capillicules biliaires. Et de fait, sur les lapins comme sur les chiens, maintes fois nous avons pu apercevoir contre les amas de granulations graisseuses l'ouverture de ces petits canaux respectée par le colorant ou se présentant au contraire comme une aire minuscule uniformément colorée par la fuchsine; cette lumière est ovalaire lorsqu'elle est située au milieu des petits côtés de la cellule, dans les travées monocellulaires; au point de convergence de trois cellules, elle est triangulaire; parfois même, en ces mêmes points, elle forme un petit canal à trois branches.

Nous sommes donc autorisés à formuler comme règle générale chez le chien et le lapin la *localisation* de la graisse cellulaire hépatique *autour des capillicules biliaires*.

Avant nous Lereboullet[1] étudiant l'engraissement des oies, avait signalé l'apparition de la graisse d'abord au milieu de la cellule; M. Carnot et Mlle Deflandre[2] avaient noté sa situation axiale suivant le trajet du capillicule biliaire sur plusieurs foies de chiens nourris au lait; mais ils ne décrivent pas la localisation possible de la graisse le long des bords de la cellule. M. Soulié[3], de son côté, croit la graisse plus particulièrement localisée vers la périphérie cellulaire.

La loi qui se dégage des faits que nous avons étudiés met fin au désaccord apparent de ces observateurs.

Il nous faut expliquer maintenant la raison d'être physiologique de la localisation décrite. Un rapprochement s'impose, semble-t-il, avec la présence fréquente de granulations graisseuses dans l'épithélium des voies biliaires. Rosemberg[4] les avait signalées dans la vésicule après un repas riche en graisse. L'un de nous avec M. Carnot[5] les avait notées au cas d'injection de graisse par la veine porte. Nous-mêmes avons constaté la présence de grains noirs

1. A. Lereboullet, *Mémoire à l'Académie de médecine*, 1853.
2. *In* Deflandre, La fonction adipogénique du foie dans la série animale (*Thèse* doctorat ès sciences, Paris, 1903, p. 98 et suivantes).
3. Soulié, *in Traité d'anatomie humaine*, Poirier-Charpy, t. IV, p. 734.
4. Rosemberg, *Virchow's Archiv*, p. 176, Bd 124.
5. Gilbert et Carnot, *loc. cit.*, p. 128 à 134.

dans l'épithélium des conduits biliaires de différentes grosseurs chez 10 de nos chiens, dont deux avaient été inanitiés et dont les autres étaient soumis à un régime plus ou moins riche en graisse.

Il semble dès lors logique de penser que la graisse de la bile provient non pas seulement d'une élimination au

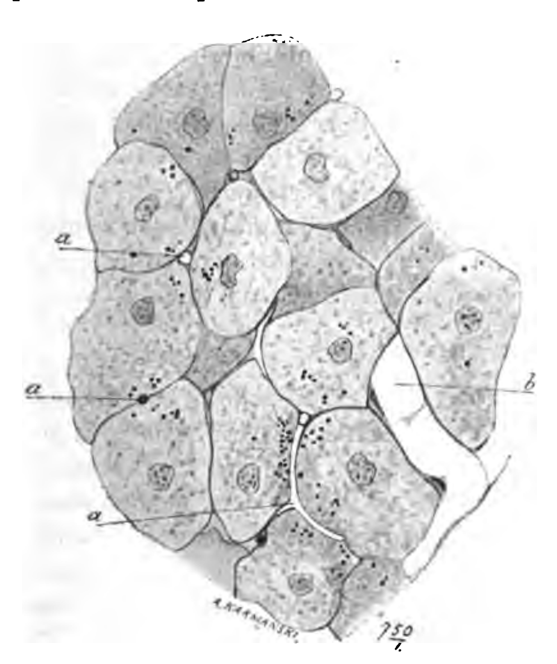


Fig. 1. — *a*, *a*, *a*, coupe transversale ou longitudinale de capillicules biliaires. Autour de ceux-ci, les granulations graisseuses colorées en noir par l'acide osmique se montrent agminées; *b*, capillaire sanguin n'entrant en rapport immédiat avec aucune granulation graisseuse.

niveau des canaux biliaires à parois différenciées, mais encore et surtout au niveau des capillicules intra-lobulaires[1].

Nous avons cherché à vérifier sur toutes nos préparations la notion classique[2] du siège des granulations graisseuses

1. Gilbert et Jomier, Sur la localisation de la graisse dans les cellules hépatiques (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 19 novembre 1904).

2. Voir à ce sujet Ranvier, *Journal de micrographie*, 1885, p. 14; — Renaut, *Traité d'histologie pratique*. t. II, p. 1443; — Morat et Doyon, *Traité de physiologie*, t. I, p. 384.

sur les filaments du réseau protoplasmique de la cellule; nos observations à cet égard nous fournissent des données contradictoires. Même lorsque le réseau protoplasmique, bien fixé, étend régulièrement ses mailles délicates sur toute l'aire de la cellule, tantôt la granulation graisseuse se projette nettement sur un filament, tantôt au contraire elle ne s'y localise pas avec évidence. Fréquemment, par vice de fixation sans nul doute, le réseau est moins délicat, les filaments s'agglomèrent les uns aux autres en travées plus larges; la granulation graisseuse peut se projeter sur cette travée; mais il n'y a là rien qui indique la place réelle qu'elle occupait par rapport au réseau bien développé. Souvent aussi les grains de graisse sont entourés d'une auréole claire. Dans bien des cas enfin l'aspect de la cellule, nullement réticulée, ne nous a pas permis un examen utile.

La répartition de la graisse de la cellule hépatique sur les divers points du lobule était uniforme chez presque tous les chiens observés; une fois sur 43 animaux les grains d'acide osmique réduit étaient plus gros et plus confluents contre l'espace porte; mais le reste du lobule en était néanmoins pourvu. Chez le lapin au contraire, dans la majorité des cas, la graisse prédomine ou se trouve exclusivement à la périphérie du lobule. Nous n'avons pu, d'après nos propres expériences, préciser le déterminisme de ce phénomène; des animaux placés dans des conditions identiques présentent indifféremment l'un ou l'autre mode de répartition.

FIXATION DE LA GRAISSE PAR LES CAPILLAIRES SANGUINS DU FOIE

Une *localisation* non encore signalée de la graisse hépatique *à l'intérieur des capillaires sanguins* du foie sous forme d'énormes blocs coalescents mérite une description détaillée. Elle était de la plus grande netteté chez 5 de nos chiens. Aucun des 23 lapins observés n'offrait au contraire cette particularité.

Le plus souvent, sans doute à cause du peu de rapidité de pénétration du liquide fixateur de Flemming, les préparations présentaient une zone périphérique très bien fixée, avec cellules larges juxtaposées les unes aux autres sans presque aucun intervalle, et une zone centrale au contraire dont les travées, revenues sur elles-mêmes et fort distinctes, laissaient entre elles un large espace.

En cette zone centrale on remarque, entre les travées intactes, de gros blocs d'un noir franc avec, quelquefois, en leur centre une auréole claire plus ou moins étendue. Ces blocs présentent des contours réguliers ou le plus souvent déchiquetés. Leur forme est circulaire ou ovoïde. Ils sont absolument nus; aucun reliquat de cellule ne les entoure intimement; aucun noyau n'est appliqué contre eux. Nous avons pu les comparer aux blocs de dégénérescence cellulaire graisseuse d'un foie fixé dans des conditions identiques; nous les avons distingués facilement par leur forme moins régulièrement arrondie, par leur situation intertrabéculaire, par cette absence totale de protoplasma refoulé à leur périphérie. En quelques endroits de la préparation ils se montrent entourés, à distance, par une ligne délicate souvent renflée en un point par un petit noyau aplati; cette ligne répond à la coupe d'un capillaire dont la paroi s'est dissociée des cellules hépatiques voisines pendant les manipulations des coupes[1]. En d'autres points les blocs empiètent de part et d'autre légèrement sur les travées voisines et les recouvrent par leurs bords. Cet aspect s'explique aisément : dans la zone que nous étudions en effet l'acide osmique n'a agi que tardivement; la graisse a eu le temps avant d'être fixée par lui de se ramasser en boules sphériques dont le diamètre devient par le fait même plus grand que la largeur du boyau capillaire qui la contenait sur le vif; plus légère d'autre part que le tissu du foie, elle s'est placée sur un plan supérieur à celui qu'occupent les travées et a pu ainsi les recouvrir.

Dans la zone périphérique de la préparation, parfai-

1. Voir à ce sujet RENAUT, *Traité d'histologie pratique*, t. II, p. 1450.

tement fixée, les masses graisseuses, pressées entre les cellules hépatiques, affectent des formes de demi-cercle, de trapèze, de polygone irrégulier, de boyau allongé; on les voit s'effiler entre deux travées qui convergent ou bien se réunir deux à deux eu une sorte de V. Ces divers aspects répondent bien à des coupes diversement orientées de capillaires bourrés de graisse.

Aucun reliquat de cellule ne borde les blocs graisseux; mais fréquemment de petits grains disposés en chapelet les entourent; ces grains appartiennent vraisemblablement à la paroi du capillaire et de fait quelquefois on peut les y localiser nettement.

Les dimensions des blocs varient suivant les cas : leur plus grand diamètre peut atteindre 100 μ et plus, ou au contraire ne pas dépasser 20 μ. Ils peuvent s'apercevoir à l'œil nu en un fin piqueté lorsque la préparation est placée sur un fond blanc, et le moindre grossissement à la loupe permet de les dénombrer. A côté d'eux les cellules hépatiques, nullement affaissées, gardent leurs dimensions normales, 40 μ sur 20 μ par exemple. Leur noyau est reporté du côté correspondant à la graisse; chez le chien d'ailleurs les noyaux des cellules hépatiques sont toujours situés presque au contact du capillaire sanguin.

Le plus souvent homogène, ainsi que nous l'avons dit, le bloc intracapillaire se présente cependant en certains points comme un agrégat de petites masses de forme arrondie plus ou moins modifiée par pression réciproque. Ces agrégats offrent la même situation, les mêmes rapports, les mêmes variations de forme générale que les blocs homogènes. Ils coexistent parfois avec ceux-ci. Ils doivent en conséquence être localisés eux aussi dans les capillaires.

Homogènes ou non, les blocs graisseux intracapillaires sont répartis dans le lobule suivant la règle suivante : les plus gros nous ont paru toujours à distance égale des espaces portes et des veines centrales; de part et d'autre de cette zone les blocs sont graduellement plus petits. Toutefois, bien souvent, on peut voir immédiatement ou presque immédiatement voisins de l'espace porte des blocs d'une

certaine grosseur tandis que près de la veine centrale le même fait ne se produit jamais. La graisse se comporte en somme comme les bacilles de Koch injectés par une veine mésaraïque se comportaient dans les foies étudiés par l'un de nous avec M. Lion[1] ; ils étaient tous arrêtés à la périphérie du

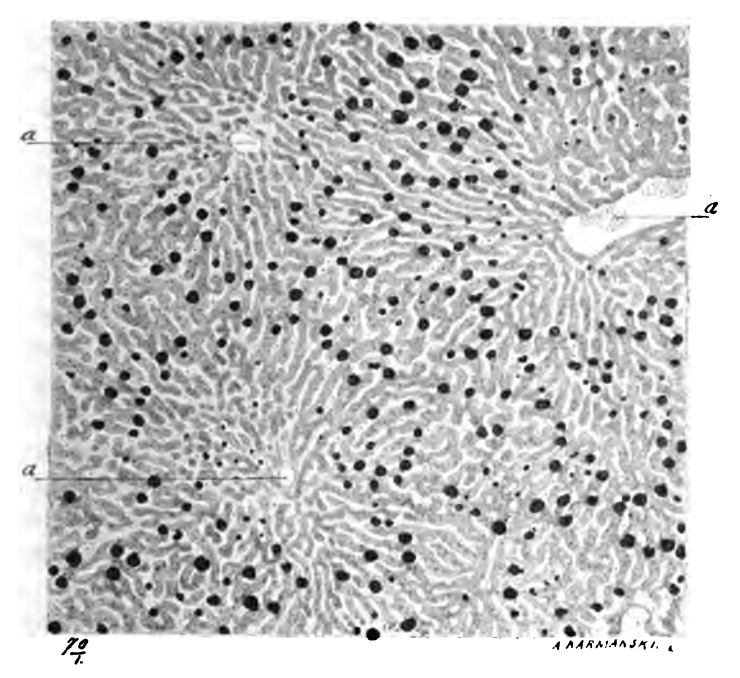


Fig. 2. — La figure ci-dessus représente trois lobules hépatiques dont le centre est marqué par les veines *a*, *a*, *a*. On voit dans les capillaires sanguins de gros blocs noirs de graisse qui se massent dans les deux tiers périphériques des lobules et respectent le tiers central de ceux-ci. En de nombreux endroits les blocs empiètent latéralement sur les travées hépatiques; cette particularité est plus nette encore sur notre préparation que sur ce dessin.

lobule, les capillaires étant le plus larges à ce niveau, disposés qu'ils sont en entonnoir entre les trabécules cellulaires comme entre les rais d'une roue les intervalles qui les séparent.

Dans la lumière des veines portes on voit constamment de grosses masses graisseuses analogues aux blocs intralobulaires

1. Gilbert et Lion, Tuberculose expérimentale du foie (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 3 nov. 1888, p. 727).

homogènes mais moins volumineux qu'eux néanmoins; leurs contours sont crénelés ou régulièrement arrondis; elles sont souvent serties par une ligne incolore. D'autres, plus petites, les accompagnent comme des satellites. Toutes ces formations sont libres; une ou deux fois seulement au cours des nombreux examens pratiqués nous avons vu accolé à une masse graisseuse de grandeur moyenne un gros noyau incurvé coloré en rouge sombre par la safranine. Parfois les veines portes ne présentent que des grains beaucoup moins développés que les blocs intralobulaires.

Une seule fois nous avons noté un volumineux grain noir dans une grosse artère hépatique.

Les veines du système sus-hépatique nous ont toujours paru vides de graisse.

Nous avons recherché chez un chien dans le sang de la veine porte et dans le sang du ventricule gauche la présence de la graisse par un procédé nouveau exposé dernièrement par nous[1] : le sang était fixé dans le liquide de Flemming aussitôt sa coagulation et avant toute rétraction du caillot, puis coupé après inclusion à la paraffine. Dans les deux cas nous avons mis en évidence une pléiade de granulations de diverses grandeurs, mais ne dépassant pas 5 μ. Le sang du cœur paraissait contenir moins de graisse que le sang porte. Il est en tout cas certain que la graisse parvient aux capillaires du foie aussi bien par l'artère hépatique que par la veine porte. Les petits globules graisseux entrent en coalescence à mesure qu'ils sont enserrés dans un canal de plus en plus étroit et ils forment au niveau des capillaires les agrégats ou les blocs homogènes que nous y avons étudiés.

Nous avons recherché si la graisse intracapillaire est constituée par des graisses neutres, des savons ou de la lécithine; nous avons appliqué à cet effet les méthodes exposées dans la thèse de M[lle] Deflandre[2] (coloration par

1. Gilbert et Jomier, Note sur la coloration des granulations graisseuses du sang (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 29 octobre 1904).

2. Deflandre, *loc. cit.* Cet auteur qui a fait de la fonction graisseuse du foie une étude approfondie n'a pas eu l'occasion d'observer le mode de fixation que nous décrivons.

l'acide osmique, après dissolution des graisses neutres par l'acétone[1] ou dissolution des savons par l'eau). Nous avons pu nous convaincre que les blocs graisseux sont en majeure partie formés de graisses neutres où dominerait l'oléine d'après les récents travaux de M. Mulon[2].

Les chiens qui ont servi à notre étude avaient pris pendant huit jours en moyenne une nourriture riche en graisse (lait simple, lait et beurre) ou au contraire avaient jeûné 4 et 8 jours 1/2. Dans les deux circonstances la quantité de graisse en circulation dans leur sang était plus abondante qu'à l'état normal : les travaux chimiques de Schulz[3] et de Daddi[4] ne laissent pas de doute à cet égard pour l'inanition de courte durée.

Tous les animaux inanitiés, tous les chiens mis au lait ne présentaient d'ailleurs pas dans le foie de gros blocs intracapillaires; d'autres conditions inconnues sont peut-être nécessaires à la réalisation du phénomène.

L'injection de lait dans la circulation veineuse générale ne nous a donné aucun résultat.

Chez un chien nourri au beurre nous avons été assez heureux pour retrouver de la graisse dans les capillaires du foie. Nous avons pu sur cet animal comparer ceux-ci aux capillaires d'autres organes et étudier ainsi la valeur du phénomène. Au niveau du rein nous n'avons vu de masses graisseuses que dans les artères et les veines; de simples petits grains ponctiformes se projetaient sur le glomérule; nous avons noté un gros globule graisseux dans un seul fin vaisseau interposé à deux tubes contournés. La rate présente quelques rares globules blancs ponctués de grains noirs. Le poumon n'offre pas de graisse dans ses capillaires. Au niveau des muscles et de la moelle des os la

1. Voir à ce sujet Loisel (G.), Essai sur la technique microchimique comparative de la lécithine et des graisses neutres (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 1903. LV, p. 703).

2. Mulon, Action de l'acide osmique sur les graisses (*Bibliographie anatomique*, fasc 4, t. XIII).

3. Schulz, Ueber den Fettgehalt beim Hunger (*Pflüger's Archiv*, vol. LXV, p. 299).

4. Daddi, Sur le poids de l'extrait éthéré du sang et de la lymphe dans le jeûne de courte durée (*Arch. ital. de Biol.*, 1898, p. 337).

graisse normale rend impossible l'examen des vaisseaux fins.

Inversement, chez 3 chiens qui n'avaient pas de graisse dans les capillaires hépatiques, une seule fois nous avons trouvé un bloc unique d'acide osmique réduit dans un ou deux glomérules. Les artères ou les veines des divers organes présentaient d'ailleurs quelquefois des globes graisseux.

En somme, les capillaires hépatiques semblent posséder la propriété que nous leur avons décrite à un degré incomparablement plus élevé que les autres capillaires de l'économie.

La graisse qu'ils contiennent y est immobilisée. Nous en avons la preuve dans l'absence des blocs graisseux au centre du lobule, ainsi que dans la lumière de la veine centrale, et dans leur présence exclusive au contraire dans la partie périphérique du lobule.

Cet arrêt spécial de la graisse doit intervenir pour une part importante dans la diminution considérable de la richesse adipeuse du sang sus-hépatique comparé au sang de la veine porte (0,08 p. 100 au lieu de 0,50 p. 100 d'après Drosdoff[1]).

Cet arrêt de la graisse dans les capillaires s'explique par le simple jeu de forces physiques qui retiennent aux parois vasculaires les blocs devenus par trop volumineux après leur coalescence. Les capillaires voisins de ceux ainsi obstrués laissent d'ailleurs au libre cours du sang une voie collatérale tout ouverte.

La rétention de la graisse par les capillaires du foie constitue une forme non encore décrite de la fonction adipopexique de cet organe.

Nous ajouterons que bien souvent sans doute la graisse coalescente des capillaires échappe à l'examen histologique : les amas situés en dehors des cellules hépatiques n'affectent plus la forme de gros blocs polygonaux typiques qui écartent largement les travées autour d'eux; aussi peuvent-ils être

1. DROSDOFF (W.). Vergleichende chemische Analysen des Blutes der venae portae und der venae hepaticae (*Zeitschr. physiol. Chemie*, 1877, I, 233).

localisés avec une égale vraisemblance dans les cellules étoilées ou dans les capillaires sanguins. L'existence d'une petite auréole claire tout autour d'une goutte unique de graisse de moyenne grandeur n'indique pas que celle-ci se trouve dans la lumière du capillaire; nous avons observé en effet des cas où cet aspect existait et où la goutte de graisse était nettement incluse dans une cellule étoilée.

Il est toutefois logique de penser que le mode spécial d'adipopexie hépatique que nous venons d'étudier s'exerce également dans les cas où la graisse du sang n'existe qu'en proportion médiocre[1].

LA GRAISSE DES CELLULES ÉTOILÉES

La graisse des *cellules étoilées*, étudiée particulièrement en ces dernières années par l'un de nous avec M. Carnot[2], s'applique contre la surface de la travée cellulaire en chapelets ou en amas triangulaires de grains noirs, ou bien parfois s'immisce entre deux cellules hépatiques voisines qu'elle écarte. Ce sont là précisément les situations bien connues de la cellule de Küppfer. Chez le lapin les granulations graisseuses de celles-ci sont plus petites, plus régulièrement arrondies, plus distinctes les unes des autres que chez le chien. Chez l'un ou l'autre de ces animaux son noyau est tantôt volumineux, diversement contourné, pourvu de grains chromatiniens nets, tantôt au contraire petit, aplati, coloré d'une façon diffuse.

Les cellules étoilées graisseuses ne sont pas réparties au hasard dans le lobule. Dans tous les cas où leur quantité suffisante permettait un examen utile, nous avons remarqué qu'elles s'orientent autour de l'espace porte dont elles s'approchent plus ou moins.

Les trois modes d'adipopexie que nous venons de passer en revue, adipopexie de la cellule hépatique, des capillaires

1. Gilbert et Jomier, Sur la présence et l'arrêt mécanique de graisse coalescente dans la lumière des capillaires sanguins (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 26 novembre 1904).

2. Gilbert et Carnot, *loc. cit.*, p. 128 et suivantes.

sanguins, de la cellule étoilée, ne s'exercent pas en proportion comparable chez les divers animaux. La cellule hépatique est chez le lapin constamment pourvue de graisse; chez le chien, elle en était dépourvue deux fois seulement sur 43. La cellule de Küppfer était graisseuse chez 21 de nos chiens et chez 20 de nos 23 lapins. Les capillaires étaient bourrés de graisse coalescente chez 5 chiens, mais sans doute ce mode d'adipopexie peut s'exercer plus fréquemment, comme nous le disions plus haut.

Aussi bien il n'existe aucune proportionnalité entre la teneur graisseuse respective de ces trois éléments. Nous avons dressé de nos animaux deux listes par ordre de richesse adipeuse décroissante des cellules hépatiques et des cellules étoilées; or ces deux listes ne se correspondent nullement. Chez deux de nos chiens à capillaires obstrués de gros blocs noirs, fort peu de graisse se notait en dehors de ceux-ci.

Nous n'avons pu, d'après nos observations, déterminer l'ordre dans lequel se chargent de graisse capillaires, cellules étoilées et cellule hépatique.

AUTRES LOCALISATIONS DE LA GRAISSE DU FOIE

Il existe encore d'autres localisations de la graisse du foie.

Nous avons noté fréquemment, comme nous l'avons dit plus haut, la présence de celle-ci dans l'*épithélium des canaux biliaires* (10 fois sur 43 chiens) même lorsque le régime n'était pas particulièrement riche en matières grasses. Les grains noirs, lorsqu'ils sont en petite quantité, sont situés dans la partie de la cellule qui avoisine la lumière du conduit; plus nombreux ils s'enfoncent plus avant dans la cellule et se rangent en deux lignes de part et d'autre du noyau. Sur 2 chiens la lumière même du conduit biliaire contenait de la graisse.

Entre les faisceaux conjonctifs des espaces portes souvent nous avons remarqué chez le chien ou le lapin de petits grains graisseux isolés ou bien disposés en groupes arrondis

ou en séries allongées suivant qu'ils étaient inclus, semble-t-il, dans les leucocytes ou dans les cellules fixes du tissu conjonctif. Dans un cas, cette graisse se massait autour de la paroi d'un conduit biliaire.

Les *globules blancs* des vaisseaux sanguins peuvent se montrer eux aussi remplis de points noirs fins d'acide osmique réduit, ainsi d'ailleurs que beaucoup d'observateurs l'ont noté.

Nous avons remarqué également chez le lapin comme chez le chien de très petits *grains noirs libres* dans la lumière des *veines portes*, même dans les cas où les capillaires du lobule n'offraient aucun bloc graisseux.

Ces diverses localisations de la graisse ne jouent dans l'adipopexie hépatique qu'un rôle accessoire [1].

LA GRAISSE DU FOIE DANS L'INANITION DE COURTE DURÉE

Nous avons soumis au *jeûne absolu* 8 chiens et 6 lapins pendant une période variant de 25 heures à 8 jours 1/2 et nous avons pu examiner la teneur de leur foie en graisse.

Tous les chiens inanitiés en présentent. Chez un seul d'entre eux, inanitié 7 jours 1/2, on ne peut déceler qu'à grand'peine avec l'objectif à immersion quelques points noirs d'acide osmique réduit. Les autres chiens au contraire possèdent une richesse adipeuse supérieure à la moyenne; nous avons pu les comparer en effet à 36 autres chiens soumis à des régimes alimentaires variés, en dressant une liste par ordre de teneur graisseuse décroissante. Deux d'entre les chiens inanitiés viennent en tête; leurs capillaires sanguins sont encombrés d'énormes blocs noirs, aussi gros que ceux de deux chiens nourris au lait, plus gros que ceux d'un chien nourri au lait et au beurre. Puis se place un 3e chien soumis au jeûne; puis un 4e séparé de ce dernier par deux chiens alimentés. Les trois derniers chiens inanitiés s'échelonnent ensuite à des niveaux divers; mais le plus pauvre en graisse laisse encore après lui 15 animaux nourris.

1. Gilbert et Jomier, Note sur les diverses localisations de la graisse hépatique (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 14 janvier 1905).

Aucune particularité n'est à signaler au sujet de la graisse de ces foies inanitiés; ses localisations, ses variétés d'aspect, sa répartition trabéculaire ne la distinguent pas de celle des chiens alimentés; aussi ne peut-il être question ici de dégénérescence graisseuse. Chez tous la distribution lobulaire de la graisse est uniforme : un seul d'entre eux présente contre l'espace porte des grains plus gros et d'un noir plus franc que dans le reste du lobule.

La quantité de graisse présentée par le foie n'est pas proportionnelle à la durée du jeûne; nous avons vu que le seul chien dont le foie n'eût presque aucunement réduit l'acide osmique avait subi un jeûne de 7 jours 1/2. Les 2 chiens aux foies les plus gras avaient été soumis à l'inanition l'un 4 jours, l'autre 8 jours 1/2.

L'observation des lapins inanitiés donne des résultats moins frappants que ceux obtenus chez le chien. Néanmoins tous sans exception présentent de la graisse. Dans la lumière d'une veine porte, chez l'un d'eux inanitié 7 jours, on peut voir un gros globe graisseux analogue à ceux observés chez les chiens les plus riches en graisse. Chez un autre, les grains intracellulaires sont plus gros que normalement. Deux animaux, inanitiés respectivement 56 heures et 5 jours, ont dans leurs cellules hépatiques de la graisse en proportion nettement supérieure à la normale. Un lapin, après un jeûne de 7 jours, présente de petits globules graisseux remplissant des vacuoles de dégénérescence.

Ici encore nous ne pouvons noter aucune proportionnalité entre la longueur du jeûne et la teneur du foie en graisse.

Quoi qu'il en soit, un point reste définitivement acquis : c'est la persistance et, dans la plupart des cas, l'augmentation de la graisse hépatique pendant le jeûne de courte durée.

Déjà Bouci[1] avait vu, après une inanition de 12 à 20 jours, les cellules hépatiques bourrées de graisse.

Nos observations histologiques, comme les siennes, sont

1. Bouci, cité par Deflandre, *loc. cit.*, p. 78.

corroborées par des travaux chimiques et physiologiques auxquels nous avons déjà fait allusion. Daddi[1], après Schulz[2] dont il complète les recherches, signale une augmentation de l'extrait éthéré du sang pouvant aller du simple au double dans le jeûne de 1 à 10 jours; il rappelle que le quotient respiratoire diminue dans les mêmes conditions et explique cette particularité par la dépense majorée des graisses. Rubner[3] d'ailleurs trouve qu'en l'état de jeûne sur 100 calories produites, 87,9 viennent de la combustion des graisses.

D'autre part, Carbone[4] signale l'augmentation des lécithines du foie chez les chiens inanitiés. Paton[5] opérant sur le lapin note, après 72 heures de jeûne, une proportion de 4,77 p. 100 de graisse dans le foie, au lieu de 2,12 p. 100, proportion normale.

La conclusion que nous avons émise plus haut, toute paradoxale qu'elle paraisse de prime abord, semble, à la lumière de ces travaux, parfaitement logique[6].

LA GRAISSE DU FOIE SUIVANT LE MOMENT DE L'INGESTION

Nous avons cherché à déterminer combien de temps après son *ingestion* la graisse passe dans le foie et combien de temps elle y est retenue.

Nous avons mis en expérience des lapins, bien nourris, âgés de 6 à 9 mois, et des chiens de 1 à 3 ans qui, tous, pendant une semaine au moins après leur arrivée de la fourrière, avaient mangé à satiété une pâtée mixte; nous avons éliminé de la sorte les erreurs possibles dues à l'inanition.

Nous avons fait porter notre examen sur des points correspondants de lobes homonymes; chez nos chiens d'ailleurs

1. Daddi, *loc. cit.*
2. Schulz, *loc. cit.*
3. Rubner, cité par Dufourt (*Lyon médical*, 1901, vol. XCVI, p. 584).
4. Carbone, cité par Morat et Doyon, *in Traité de physiol.*, t. I, p, 386.
5. Paton, cité par Ch. Richet, article « Foie », du *Dictionnaire de physiol.*, p. 681. On the relations hip of the L. to fats (*J. of Phys.*, 1896, XIX, 167-217).
6. Gilbert et Jomier, Sur la teneur du foie en graisse pendant l'inanition de courte durée (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 3 déc. 1904)

la comparaison entre des préparations des six lobes n'a mis en évidence aucune différence dans la teneur en graisse. L'examen des coupes non colorées est nécessaire dans tous les cas; seul il permet d'apprécier de légères variations que la moindre coloration aurait masquée.

Des lapins furent sacrifiés respectivement 5, 7, 9, 14, 15 heures après un fort repas de crème double (10 grammes par kilog. d'animal au moins). A compter de l'ingestion de graisse jusqu'à la mort, ils avaient été laissés sans nourriture.

Les deux premiers de la série ne présentent pas dans la cellule hépatique plus de graisse que les lapins normaux; entre eux on ne note aucune différence sensible.

Le lapin tué 9 heures après l'absorption de la crème offre au contraire beaucoup plus de graisse, et à grains plus gros. Les 2 lapins de la 14e heure présentent moins de graisse que le précédent, mais plus que les deux premiers.

Le lapin de la 15e heure, bien qu'ayant absorbé 19 grammes de crème par kilog. d'animal, n'offre qu'une quantité très faible de graisse cellulaire, moindre que celle des deux premiers lapins.

Il en est de même d'un autre lapin sacrifié 15 heures après l'ingestion de 7 grammes de crème par kilog. et de deux autres animaux tués 18 heures après des repas de 7 grammes et de 3 gr. 5 par kilog.

D'après ces quatre derniers cas, il semblerait donc que la graisse ne se maintienne pas longtemps à un taux élevé dans la cellule hépatique.

Nous avons néanmoins continué notre expérience et sacrifié dans les mêmes conditions 4 autres lapins 18 et 24 heures après l'ingestion d'une quantité de crème variant de 1 gr. 20 à 0 gr. 20 par kilog. d'animal. Tous présentaient nettement plus de graisse que les lapins normaux et nettement moins que le lapin de la 9e heure.

Deux derniers animaux du poids de 3 kilog. environ furent tués 2 jours et 5 jours après l'ingestion de 0 gr. 50 de crème; ils avaient été remis aussitôt après à leur nourriture ordinaire pour que l'inanition n'apportât aucune

cause d'erreur. Tous deux présentent dans leur cellule hépatique une quantité de graisse supérieure à celle des lapins de la 5e et de la 7e heure, supérieure même à celle notée chez un lapin normal plus riche en graisse que ces derniers.

La comparaison de la richesse adipeuse respective des cellules étoilées dans toute cette première série d'animaux ne nous a donné aucun résultat concordant. Toutefois, l'un des deux lapins tués à la 14e heure offrait au niveau de ces cellules une quantité de graisse de beaucoup supérieure à la normale.

Nous nous sommes également adressés à des chiens; mais nous avons éprouvé là de grandes difficultés à cause des variations extrêmes de la teneur en graisse du foie chez des animaux même maintenus pendant un certain temps à un régime identique. Nous avons eu la chance toutefois d'observer sur une série de 6 chiens des faits qui corroborent nos observations sur le lapin.

On additionne de 25 grammes de saindoux une pâtée de formule fixe (pain, viande dégraissée, eau) servie aux animaux. On sacrifie ceux-ci respectivement 3, 5, 7, 9, 11, 13 heures après le début du repas.

Les deux premiers chiens n'ont dans leur foie que très peu de graisse, visible seulement sur les préparations non colorées. La graisse de la cellule hépatique augmente progressivement à la 7e et à la 9e heure; à la 11e, sa quantité reste stationnaire; à la 13e, elle diminue au contraire. La graisse de la cellule étoilée est le plus abondante à la 11e et à la 13e heure.

Des constatations énoncées ci-dessus nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

La graisse de l'alimentation (crème ou saindoux) apparaît dans le foie entre la 7e et la 9e heure chez le lapin, entre la 5e et la 7e heure chez le chien. La différence tient sans doute à la plus grande lenteur de la digestion gastrique chez le premier.

La graisse d'ingestion peut ne disparaître que très lentement du foie; chez le lapin, elle peut encore y manifester sa présence 5 jours après l'absorption d'une quantité de graisse minime.

Les faits que nous venons d'exposer corroborent et complètent les observations antérieures de l'un de nous avec M. Carnot[1] établissant qu'une injection portale de graisse fait sentir son influence sur le foie après 10 jours encore, ainsi que les constatations de Mlle Deflandre[2] qui, chez le chien, avait noté un maximum de la graisse hépatique à la 10e heure de la digestion. Ils répondent aux notions déjà acquises sur la lenteur de la résorption des graisses dans l'intestin[3].

LA GRAISSE DU FOIE DANS LES DIVERS RÉGIMES

Il était intéressant de chercher à connaître l'état graisseux du foie dans les *divers régimes;* nous n'avons pas songé à nourrir nos animaux de substances chimiquement pures, mais nous nous en sommes tenus à l'alimentation exclusive ou combinée par divers produits d'un usage courant. Des chiens ont été mis au lait, à la crème, au beurre, à l'albumine de petit-lait; d'autres ont été nourris à la viande; d'autres ont été soumis à une alimentation mixte, d'autres enfin ont reçu une nourriture de pain et de légumes. Les animaux étaient enfermés dans une cage assez spacieuse ou dans un chenil. Ils étaient pesés à plusieurs reprises avant l'institution du régime et plusieurs fois pendant l'expérience. Les seuls chiens, au nombre de 5, qui n'ont pu l'être, avaient à leur disposition une quantité d'aliments dépassant de beaucoup la ration habituelle. A tous l'eau de boisson avait été maintenue.

Le régime en tout cas a été poursuivi 7 jours au moins, très souvent plus et même quelquefois 13 et 15 jours. Nous devons faire une simple restriction pour 2 chiens qui ont été maintenus 4 jours seulement au lait et pour un autre nourri 6 jours au beurre. La prolongation du régime au delà du délai d'une semaine ne modifie pas les résultats de son seul fait.

1. Gilbert et Carnot, *loc. cit.*, p. 131.
2. Deflandre, *loc. cit.*, p. 102.
3. Gilbert et Jomier, La graisse du foie dans ses rapports avec le moment de l'ingestion (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 7 janvier 1905).

Les chiens ont été tués 18 heures après l'avant-dernière prise d'aliments et de 2 à 8 heures environ après le dernier repas; 3 chiens toutefois ont été sacrifiés 11, 13 et 15 heures après cet instant. Le moment de la mort, après examen de nos préparations, nous a paru indifférent pour la question qui nous occupe. Cette observation est d'ailleurs en parfait accord avec ce que nous disions plus haut, à savoir que la graisse ingérée peut encore manifester sa présence dans le foie fort longtemps après le repas.

Nous avons comparé entre elles des portions correspondantes d'un lobe homonyme. Ainsi avons-nous pu dresser de tous nos chiens nourris une liste par teneur adipeuse décroissante du foie. Pour les foies les moins riches en graisse, nous avons dû examiner les préparations sans coloration préalable.

Nos résultats, fatalement moins précis que ceux d'une analyse chimique, permettent néanmoins de faire d'intéressantes constatations.

Six chiens ont été nourris au lait complet. Deux ont leurs capillaires bourrés de gros blocs de graisse. Un autre se place en tête du second quart de liste; il a maigri de 700 grammes au cours de l'expérience et cette inanition relative a pu intervenir pour augmenter la richesse graisseuse de son foie. Les 3 autres chiens ont une quantité beaucoup moindre de graisse; deux d'entre eux sont à classer au début de la seconde moitié de la liste; un dernier n'offre en dehors des cellules hépatiques vides de graisse que quelques gouttelettes noires très rares et très peu étendues. Les variations les plus grandes sont donc possibles ici. Elles ne sont pas en rapport avec le volume de lait ingéré; c'est ainsi que le dernier chien à quantité de graisse minime était dans des conditions d'expérience identiques à celles d'un des animaux à capillaires bourrés de graisse coalescente; il avait le même poids à 1 kilog. près; il avait reçu exactement la même quantité de lait et avait été tué dans les mêmes délais que le premier.

Les 2 chiens que nous avons nourris avec de la crème simple du commerce ont dans leur foie une minime quan-

tité de graisse; ils prennent place dans le dernier quart de notre liste.

Un animal nourri pendant 6 jours avec une ration journalière moyenne de 90 grammes de beurre délayé à chaud dans 1/4 ou 1/2 litre de lait offre dans ses capillaires de gros blocs de graisse coalescente; nous le classons le 3e pour la richesse adipeuse de son foie.

Un autre chien, maintenu au lait pendant 12 jours avec supplément, aux deux derniers repas, de 125 grammes de beurre, présente au contraire une faible quantité de graisse qui le rejette dans la seconde moitié de la liste.

Nous avons nourri trois chiens de lactalbumine préparée par ébullition au bain-marie et par filtration subséquente du petit-lait. Cette sorte de fromage d'albumine est certainement moins riche en graisse que le fromage maigre du commerce. Nos trois animaux présentent tous une notable quantité de graisse et se rangent dans la première moitié de la liste; l'un même vient au 4e rang, mais il avait maigri de 700 grammes.

Trois chiens furent mis à la viande rôtie ou bouillie, dégraissée au couteau le plus soigneusement possible. Deux d'entre eux prennent place au début de la seconde moitié de liste, le 3e dans le dernier quart.

Sept animaux furent soumis au régime mixte des malades de l'hôpital, viande bouillie ou rôtie, soupe tantôt grasse tantôt maigre, légumes variés (riz, pois cassés, haricots secs, choux). Tous ont dans le foie une très faible quantité de graisse : six se rangent dans le dernier tiers de liste; un vient le premier de la seconde moitié de celle-ci.

Nous avons donné à un chien de la soupe maigre dégraissée soigneusement à froid et additionnée de légumes secs. Son foie ne présente en aucun point de grain d'acide osmique réduit.

Un dernier animal mis au même régime additionné par jour de 60 à 120 cc. de sirop de sucre, ce qui équivaut environ aux mêmes poids de sucre, offre au contraire quelque peu de graisse et doit être rangé au début de la seconde moitié de liste.

Nous avons essayé de nourrir un animal d'une pâtée composée de légumes, pain et eau, sans aucune graisse surajoutée. Ce chien présentait dans le foie une quantité moyenne de graisse, mais il avait maigri de 1 300 grammes.

En résumé, chez les animaux soumis à un même régime, le foie peut présenter des variations de teneur adipeuse très notables, considérables même comme dans le régime du lait ou de la crème. Ces variations ne sont pas toujours expliquées par la quantité de graisse ingérée, nous l'avons dit tout à l'heure. Mais certains éléments interviennent qui changent les conditions du problème.

A l'institution du régime par exemple, le foie peut contenir déjà une certaine quantité de graisse dont il ne pourra se débarrasser pendant la durée de l'expérience à cause de la lenteur d'évolution de cette substance dans le foie : nous savons en effet combien longtemps après son ingestion la graisse, même absorbée en quantité minime, peut manifester sa présence dans le foie.

D'autre part, les graisses accumulées dans d'autres régions du corps peuvent se déverser dans le sang et être amenées par lui jusqu'au foie. Nous avons signalé ce processus en étudiant la teneur graisseuse du foie pendant le jeûne de courte durée.

Inversement, il n'est pas impossible que certaines variétés de graisse ne soient pas colorables par l'acide osmique; Mlle Deflandre y fait allusion dans sa thèse[1]. Nous pourrions penser également, avec Lereboullet[2], à la nécessité, pour que le foie devienne graisseux, d'une saturation préalable des autres réserves de l'organisme.

Malgré toute la complexité d'interprétation de cette dernière série d'expériences, certains résultats nous ont paru constants. Dans le régime du pain et des légumes, le foie est très pauvre en graisse et peut même en être dépourvu.

Il est de même très pauvre en graisse dans le régime mixte (soupe grasse ou maigre, viande, légumes).

1. Deflandre, *loc. cit.*, p. 2.
2. A. Lereboullet, *loc. cit.*

Il est d'une richesse adipeuse moyenne dans le régime de la lactalbumine ou de la viande sans graisse.

Nous venons de voir que dans le régime du lait et de ses dérivés, beurre ou crème, il offre des variations considérables de teneur adipeuse, tantôt graisseux au maximum, tantôt au contraire comparable aux foies les moins gras[1].

Arrivés au terme de notre étude nous pouvons, à l'aide des notions exposées, nous faire une idée d'ensemble sur l'évolution de la graisse dans le foie.

Puisée dans l'intestin par le système des chylifères qui la déversent dans la circulation générale, la graisse arrive au foie par la veine porte et l'artère hépatique à l'état de petites granulations libres.

A partir de la 6e ou 8e heure en moyenne, une partie se fixe dans les cellules hépatiques elles-mêmes, à commencer par les cellules les plus voisines de l'espace porte, chez le lapin en particulier, et tout de suite se groupe à proximité des capillicules biliaires.

Une autre partie de la graisse d'apport est arrêtée dans les cellules étoilées de la périphérie du lobule,

Dans les cas enfin où la teneur du sang en matières grasses est élevée, les petites granulations du torrent circulatoire entrent en coalescence et devenues trop volumineuses sont retenues par les capillaires des deux tiers externes du lobule en blocs énormes qui en obstruent la lumière.

Accessoirement les leucocytes et les cellules conjonctives de l'espace porte retiennent eux aussi une certaine quantité de graisse.

La graisse n'est pas indéfiniment immobilisée dans le foie ; une partie en est reprise par la circulation générale : le sang de la veine sus-hépatique en effet, d'après les analyses chimiques, contient encore une certaine proportion de matières grasses.

Une partie peut en être consommée sur place.

Une partie est excrétée dans la bile non seulement au

1. Gilbert et Jomier, Sur la teneur du foie en graisse suivant les régimes (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 24 décembre 1904).

niveau de l'épithélium des conduits biliaires mais encore et surtout au niveau des cellules hépatiques elles-mêmes, dans les capillicules intralobulaires. Cette graisse d'excrétion biliaire, si l'on en juge par les chiffres d'analyse et par la grande quantité de bile sécrétée peut atteindre des proportions considérables; mais, une fois rendue à l'intestin elle est vraisemblablement reprise par les chylifères et versée à nouveau dans la circulation générale.

La durée du séjour dans la cellule hépatique de la graisse ingérée même en quantité minime ne se chiffre pas par heures mais par journées entières; ainsi s'explique qu'elle puisse s'y accumuler d'un repas sur l'autre.

La richesse adipeuse du foie ne dépend pas exclusivement du régime suivi ni de la quantité de graisse ingérée; les animaux mis au lait par exemple offrent à ce point de vue des variations considérables. Nous venons d'en examiner les raisons. Nos expériences toutefois nous ont donné certains résultats constants consignés plus haut.

Le jeûne absolu ne dégarnit pas le foie de sa graisse, mais, au moins pendant les premiers huit jours, celui-ci continue à s'en charger en notable proportion. Elle lui est apportée par le sang comme à l'état normal, mais, ne provenant plus de l'intestin, elle doit être tirée des réserves de l'économie.

II

ALTÉRATIONS RÉNALES D'ORIGINE CONGÉNITALE

PAR

J. CASTAIGNE et F. RATHERY

(PLANCHES I ET II.)

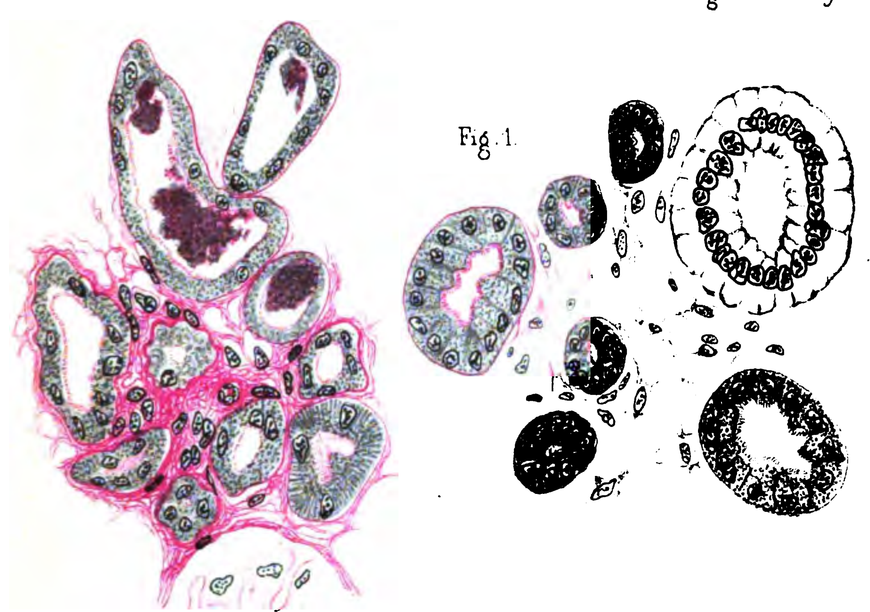
Nos recherches cliniques sur l'albuminurie de l'enfance et de l'adolescence nous ont conduits à admettre que les reins des enfants nés de certains parents présentent une fragilité spéciale décrite par l'un de nous sous le nom de débilité rénale[1]. Il est facile de constater, en effet, que ces enfants deviennent albuminuriques à l'occasion de la moindre infection ou intoxication, à la suite de la moindre fatigue ou d'un écart de régime.

Nous nous sommes demandé, à ce sujet, si cette hérédité rénale était le fait de lésions congénitales et nous apportons ici le résultat de nos recherches. Mais avant d'étudier les lésions que l'on peut constater en examinant les reins des fœtus, était-il nécessaire de savoir exactement la structure de ces reins à l'état normal; aussi, dans un premier chapitre, étudierons-nous l'histologie normale du tube contourné chez le fœtus; nous rapporterons ensuite, dans un second chapitre, les faits anatomo-cliniques d'hérédité rénale que nous avons observés chez l'homme; enfin, dans le troisième chapitre, seront contenues les expérimentations qui nous ont permis de reproduire, chez l'animal, les lésions congénitales que nous avions constatées chez l'enfant.

1. J. CASTAIGNE, La débilité rénale (*Bull. et Mém. de la Soc. des hôpit.*, 1903, p. 1389).

Archives de Médecine expérimentale

1re Série._Tome XVI. Pl. I
(Castaigne et Rathery)



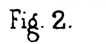
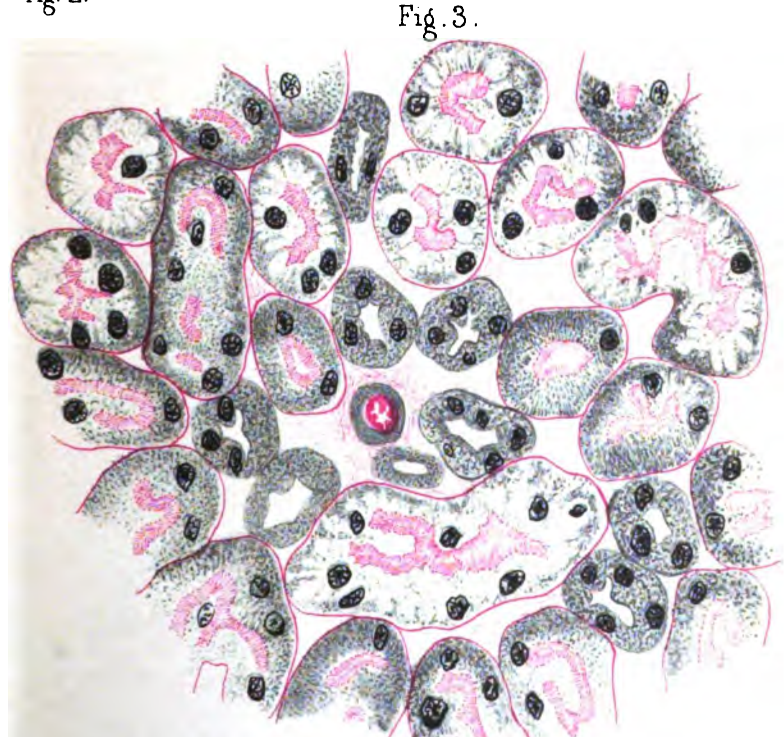


Fig. 3.



K Wagner, del.

Imp. L. Lafontaine Paris

V Roussel, lith.

Masson et Cie, éditeurs.

Archives de Médecine expérimentale

1re Série. Tome XVI. Pl. II.
(Castaigne et Rathery.)

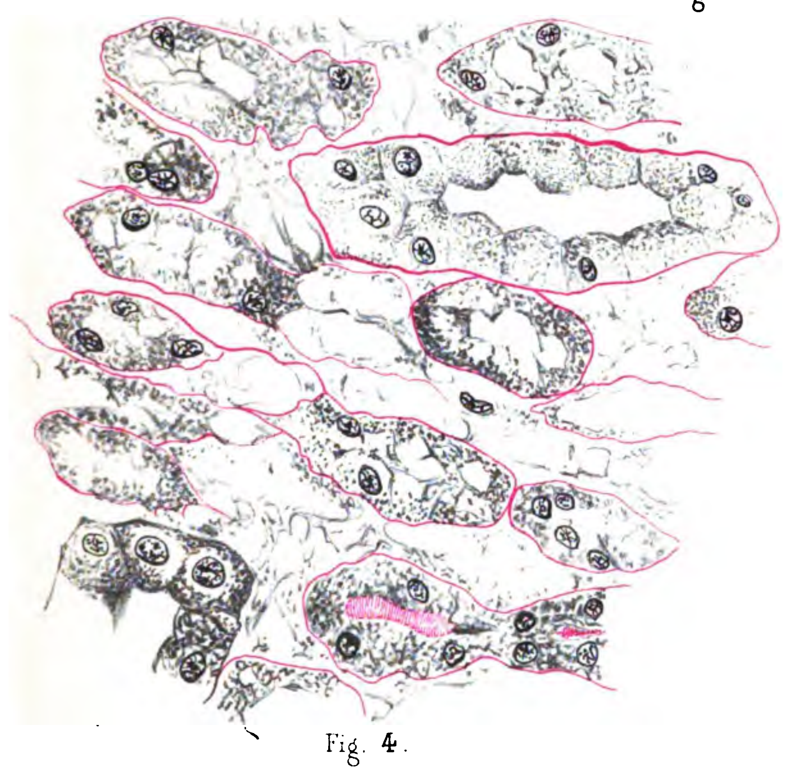


Fig. 4.

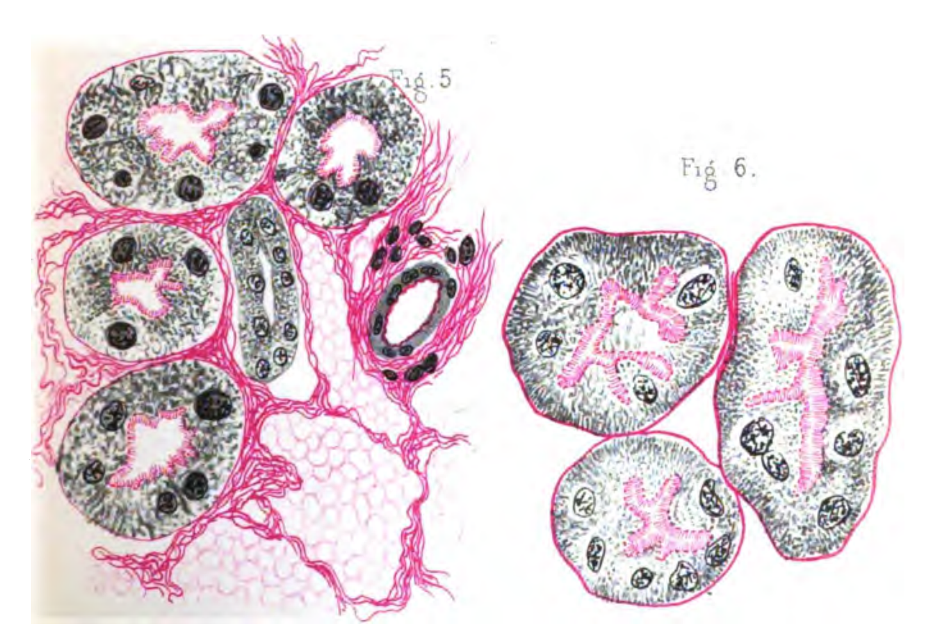


Fig. 5

Fig. 6.

K. Wagner, del. Imp. L. Lafontaine, Paris. V. Roussel, lith.

Masson et Cie éditeurs.

I. — LE TUBE CONTOURNÉ DU FŒTUS ET DE L'EMBRYON

Nous ne reviendrons pas sur la méthode de fixation et de coloration employée : nous l'avons exposée déjà dans ce journal[1], et il nous suffira de dire que la technique dont nous nous sommes servis pour l'étude histologique des reins fœtaux est celle que nous avions préconisée déjà après nous être assurés qu'elle ne produit aucune altération de fixation.

Nous avons étudié les reins d'une dizaine d'embryons de lapins recueillis *in utero*, alors que la mère était encore vivante. Nous nous sommes efforcés d'avoir des embryons de taille variable, par conséquent d'âge différent : les plus petits avaient 2 cm. 5 de longueur, d'autres 4 centimètres, d'autres 7, 9, 11 centimètres; enfin nous avons sacrifié des fœtus juste au moment où la mère mettait bas.

Nous avons pu ainsi nous rendre compte que la structure du tube contourné de l'embryon et du fœtus (fig. 1) présente quelques légères différences avec celles de l'adulte.

Dans tous les reins que nous avons examinés, quel que soit l'âge de l'embryon, la *bordure en brosse* était constante au niveau de tous les tubes contournés, formant un revêtement continu, d'une netteté parfaite, constituée par de fins éléments distincts, mais intimement pressés, prenant d'une façon intense la couleur élective rouge de la fuchsine. On retrouve, même, la ligne pointillée séparant la base de la brosse du protoplasma cellulaire; disons cependant que nous n'avons noté cette ligne pointillée que chez les fœtus assez développés (10 à 11 centimètres).

Dans le *protoplasma* cellulaire, il n'existe pas de striation basale analogue à celle qu'a décrite Heidenhain dans le rein de l'adulte : toutefois le segment protoplasmique sous-nucléaire semble plus intensément coloré. Dans son ensemble le protoplasma présente un aspect uniformément granuleux, mais les granulations sont très fortement pres-

1. J. Castaigne et F. Rathery, Lésions expérimentales du rein (*Arch. de méd. expérim.*, septembre 1902, p. 599).

sées les unes contre les autres, de telle sorte qu'elles ne sont pas toujours très distinctes.

Chaque cellule possède un *noyau* qui est très volumineux et qui doit avoir une épaisseur égale à celle de la cellule elle-même, car, sur toutes les coupes, chaque élément est pourvu d'un noyau arrondi clair, dont on distingue nettement le nucléole et les grains de chromatine (on sait que chez l'adulte, sur une coupe d'un tube contourné, la moitié ou les trois quarts des cellules présentent un noyau; il n'est pas visible dans les autres, parce que la coupe n'a pas porté à son niveau). Ces cellules ainsi formées délimitent à leur partie libre une lumière plus ou moins large selon les tubes, mais toujours libre de tout débris cellulaire.

Dans leur partie adhérente, les cellules sont très nettement délimitées comme par un ciment intercellulaire; elles affectent ainsi chacune la forme d'un tronc de cône dont la base repose sur la membrane basale : cette délimitation cellulaire donne au tube un aspect tout différent de celui qu'on constate chez l'adulte.

Les tubes contournés sont plongés dans un *tissu conjonctif* jeune très abondant formé de mailles délicates (tissu mésenchymateux). Les autres segments du tube urinifère se différencient très nettement, ils sont formés par des cellules très hautes et très minces, sans aucune granulation, ce qui explique qu'elles ne prennent pas les colorants : elles ont ainsi, sur les coupes, un aspect transparent qui ne permet pas de les confondre avec l'épithélium des tubes contournés.

Nous avons pu examiner, avec les mêmes procédés d'étude, trois reins de fœtus ou d'embryon humain recueillis dans d'excellentes conditions de conservation.

Un de ces cas concerne une fausse couche au cours d'une fièvre typhoïde : l'embryon avait environ deux mois. Dans les deux autres cas il s'agit de grossesse à terme avec mort de l'enfant survenue aussitôt après la naissance par suite de complications mécaniques.

Le rein de l'embryon humain de deux mois ressemble assez à ceux que nous venons de décrire dans la série ani-

male ; il présente la différenciation très nette des tubes contournés et des tubes droits, ces derniers ayant un protoplasma absolument clair.

Le tube contourné est formé de cellules polyédriques plus ou moins surélevées, sombres, à *protoplasma* fortement granuleux et dont on distingue très nettement les limites, de telle sorte que les cellules sont séparées les unes des autres. Un gros *noyau* foncé légèrement ovalaire occupe le milieu de tous les corps cellulaires ; dans ce noyau on distingue de petits grains de chromatine en assez grand nombre, et souvent des figures de karyokinèse.

Chaque tube est limité par une *bordure en brosse* colorée électivement en rouge par la fuchsine acide. Cette bordure se présente comme une mince bande sombre séparée du protoplasma par une ligne plus foncée. Les cils ne sont pas régulièrement implantés, mais agglomérés en une série de paquets séparés par de simples lignes fortement colorées en rouge.

Les tubes contournés ainsi constitués sont entourés par un tissu embryonnaire abondant à mailles très lâches.

Le rein de l'enfant né à terme ressemble, comme structure, à celui de l'adulte, beaucoup plus qu'au précédent. Chacun des tubes contournés présente une lumière assez marquée ne contenant aucun débris cellulaire ; elle est limitée par une *bordure en brosse* continue et tout à fait semblable à celle de l'adulte.

Chaque cellule repose sur la *membrane basale* qui, de même que la brosse, se colore électivement par la fuchsine acide. Entre ces deux limites s'étend le *protoplasma* qui est nettement séparé de la brosse par une ligne sombre et pointillée ; dans tout le reste de son étendue, il est uniformément granuleux et ne présente pas les stries basales de Heidenhain. Le *noyau*, qui n'est pas visible pour chaque cellule, est arrondi, assez foncé et présente un nucléole et des grains chromatiques.

Le plus souvent il n'existe pas de séparation tranchée entre les cellules d'un même tube contourné, qui a pris ainsi l'aspect général qu'il présente chez l'adulte. Il en est

de même pour les *tubes droits*, qui n'ont plus l'aspect clair signalé chez l'embryon et dans la série animale, mais qui se différencient néanmoins par la forme de leurs cellules, leur noyau beaucoup plus clair, et surtout l'absence de bordure en brosse.

Le tissu conjonctif embryonnaire si abondant dans les coupes précédentes a presque entièrement disparu, et dans la plupart des points il est totalement absent autour des tubes contournés.

Cette connaissance de l'épithélium des reins normaux des fœtus et des embryons va maintenant nous permettre d'interpréter les altérations que nous avons pu produire expérimentalement, ou constater sur des reins prélevés à l'autopsie de fœtus humains.

II. — DOCUMENTS ANATOMO-CLINIQUES CONCERNANT LES LÉSIONS RÉNALES HÉRÉDITAIRES

Nos documents sont de deux sortes : les uns purement cliniques, les autres dans lesquels nous avons pu pratiquer un examen histologique. Nous nous bornerons à exposer, sans commentaires, nos constatations, nous réservant d'émettre des hypothèses pathogéniques à propos de nos expérimentations.

1° *Documents cliniques.*

FAMILLE A. — Père vivant et bien portant, mère atteinte de coliques néphrétiques au moment de sa première grossesse. Depuis lors, elle a eu des accidents liés à un rein flottant compliqué d'hydronéphrose intermittente, qui l'ont obligée à subir l'opération de la néphroraphie après la naissance de son quatrième enfant. A l'heure actuelle, elle présente tous les signes d'une néphrite interstitielle bien compensée, et constitue un exemple typique de ces formes de néphrites que nous avons décrites comme consécutives à l'altération mécanique d'un seul rein.

Les quatre enfants sont à l'heure actuelle âgés de 12, 9, 7 et 4 ans ; ils sont chétifs, mal développés, sans présenter cependant de lésions organiques manifestes : ils n'ont aucun signe de tuberculose, ils ne sont pas cholémiques, ils n'ont pas d'altération cardiaque et ne paraissent pas névropathes. La seule tare constatable chez eux est une

albuminurie assez spéciale. L'aînée a présenté de l'albumine dans ses urines, une dizaine de fois à notre connaissance : le moindre coryza, le plus petit excès de nourriture, toute promenade fatigante servaient de cause occasionnelle. A l'heure actuelle, d'ailleurs, on constate, depuis un mois, de l'albuminurie permanente. Les trois plus jeunes enfants viennent d'avoir leur première crise d'albuminurie constatée à l'occasion d'une rougeole bénigne qu'ils ont eue en même temps. Cette albuminurie a duré à peu près 10 jours, pour chacun d'eux. Depuis lors, le dernier a eu une angine très légère ; l'albumine a reparu pendant 4 jours à cette époque.

Nous sommes persuadés que si l'on avait recherché l'albumine antérieurement à l'occasion de petites angines qu'ont eues ces enfants, on en aurait trouvé. Nous devons ajouter, d'ailleurs, qu'ils passent la plus grande partie de l'année à la campagne et qu'ils ont une hygiène parfaite.

Famille B. — Le père qui était goutteux est mort de fièvre typhoïde à l'âge de 35 ans, l'année même de la naissance de son dernier enfant. La mère semble avoir eu des lésions tuberculeuses du sommet droit qui sont cicatrisées à l'heure actuelle. Elle a un rein flottant et des signes de néphrite atrophique lente. Les deux enfants sont malingres, mais ne présentent pas de signes de tuberculose, ni aucune tare organique, en dehors des troubles fonctionnels de leurs reins.

L'aînée, âgée de 16 ans, a eu son albuminurie constatée pour la première fois à l'âge de 5 ans, à la suite d'une indigestion ; depuis lors, même constatation a été faite chaque fois qu'elle a eu la moindre indisposition ; à l'heure actuelle, elle est constamment albuminurique et cela depuis 3 ans, à la suite d'une grippe assez sévère. Elle n'a cependant aucun signe de néphrite confirmée (pas d'œdème, pas de troubles urinaires en dehors de l'albumine, pas de signes cardio-artériels).

Le frère a réalisé, il y a quelque temps, le type clinique de l'albuminurie cyclique : sous l'influence d'une petite cure à base de lait et d'eau d'Evian, l'albuminurie a disparu et à l'heure actuelle, le jeune enfant semble très bien portant.

Famille C. — Père mort de néphrite goutteuse, mère diabétique et albuminurique. Cinq enfants d'apparence robuste.

L'aîné a 32 ans et présente tous les signes d'une néphrite interstitielle.

Une fille âgée de 27 ans présente depuis deux ans de l'albuminurie permanente sans qu'il s'ajoute à cet état d'autres symptômes de néphrite.

Un fils, étudiant en médecine, âgé de 25 ans, a constaté de l'albumine dans ses urines à la suite de fatigues exagérées. Depuis lors il

prend son observation avec grand soin et il a noté qu'en six mois il avait eu trois fois de l'albuminurie, d'une façon passagère.

Nous n'avons pas eu de renseignements sur les deux autres enfants, la mère se refusant à laisser examiner leurs urines « de peur qu'on les trouve albuminuriques ».

Ces faits cliniques, joints à d'autres observations moins complètes, mais probantes cependant, que nous avons pu recueillir, montrent bien que les parents qui présentent des tares rénales, ont tendance à engendrer des enfants atteints d'une faiblesse congénitale des reins. Mais ces données cliniques n'ont de réelle valeur que si nous les rapprochons des constatations histologiques et expérimentales que nous allons maintenant envisager.

2° *Documents anatomiques.*

Nous rapportons ici les résultats de quatre autopsies d'enfants nouveau-nés, dont les mères étaient atteintes de lésions très étendues du rein. Dans ces cas, nous avons pu prélever les reins aussitôt après la mort de l'enfant, ce qui nous donne la certitude que les lésions constatées ne sont pas dues à des altérations *post-mortem;* de plus, comme les enfants ont vécu à peine quelques jours ou quelques heures, nous sommes certains aussi que les lésions sont bien d'origine congénitale.

Observation I. — Enfant ayant vécu deux heures. La mère avait été soignée à l'hôpital Tenon dans le service de notre maître M. Talamon, pour des accidents de petite urémie. Nous avions appris que dans son jeune âge on lui avait enlevé chirurgicalement un rein, et les symptômes qu'elle présentait permettaient d'affirmer que son autre rein était très insuffisant. Nous pouvons d'ailleurs ajouter que cette malade mourut en proie à des crises d'urémie convulsive. L'autopsie nous montra que le rein unique qui lui restait était profondément lésé, présentant au complet les altérations du petit rein rouge contracté.

L'enfant naquit quatre mois avant la mort de sa mère, c'est-à-dire à une période où l'intoxication urémique de la malade — due à la néphrite atrophique lente — était déjà très profonde. Il ne vécut que deux heures, d'ailleurs il était très malingre et ne pesait que 2 kil. 200, quoique, si l'on s'en rapporte aux dires de la malade et aux constatations gynécologiques, il se fût bien agi d'un accouchement à terme.

Obs. II. — Elle concerne un enfant ayant vécu quelques minutes à

peine. La mère, âgée de 25 ans, avait une néphrite atrophique lente de cause inconnue, qui fut vérifiée quelques mois après par l'autopsie.

Obs. III. — Il s'agit d'un enfant ayant vécu à peine un jour et dont la mère mourut huit mois plus tard : elle était atteinte de rétrécissement mitral et de néphrite chronique atrophique.

Obs. IV. — Ce qui fait l'intérêt de cette observation, c'est que si, là encore, comme dans les cas précédents, il s'agit d'une mère atteinte de néphrite interstitielle ayant accouché d'un enfant qui mourut au bout d'un jour et dont nous avons pu examiner les reins, il s'ajoute à cette constatation anatomique un intérêt clinique particulier, à savoir que la malade avait eu les années précédentes deux enfants que nous avons pu examiner et qui présentent tous les attributs de la débilité rénale.

L'examen histologique des reins de ces quatre enfants nous a donné des résultats suffisamment comparables pour qu'il soit possible de ne faire qu'une seule description anatomique.

Ces lésions sont tout à fait analogues à celles qui ont été décrites chez l'adulte sous le nom de néphrite interstitielle, comme en fait foi la figure 5 (pl. II). On constate, en effet, à un faible grossissement, une série de zones fortement colorées par le picro-carmin et dans lesquelles on découvre, avec un objectif plus fort, une abondante prolifération du tissu conjonctif enserrant les tubes contournés, les vaisseaux et les glomérules. Dans ces zones, d'ailleurs, les vaisseaux ont des parois très épaissies et les glomérules présentent tous les stades lésionnels que l'on est habitué à trouver dans les glomérulo-néphrites.

En dehors de ces zones, qui sont disséminées dans toute l'étendue des deux reins, il existe de larges espaces où le tissu est normal, sauf en ce qui concerne les tubes contournés, car par place on trouve des épithéliums qui ont subi la dégénérescence graisseuse et d'autres qui présentent les lésions que nous avons décrites sous le nom de cytolyse protoplasmique.

Telles sont les lésions rénales que nous avons pu constater chez des enfants nouveau-nés.

La clinique, jointe à l'anatomie pathologique permet

bien, ce nous semble, d'affirmer qu'il s'agit de lésions héréditaires; toutefois, afin que la preuve soit encore plus complète et afin de pouvoir éclairer la pathogénie, nous avons jugé nécessaire de faire appel à l'expérimentation.

III. — LÉSIONS RÉNALES HÉRÉDITAIRES OBTENUES EXPÉRIMENTALEMENT

Le rôle des substances solubles dans la transmission des tares pathologiques des ascendants, a été l'objet de nombreux travaux publiés par M. Charrin et ses élèves. Leurs conclusions générales peuvent être résumées de la façon suivante : Lorsque, à une femelle fécondée, on injecte des extraits d'un tissu emprunté à une autre espèce, dans la majorité des cas la cytolysine de ce tissu traverse le placenta et va frapper le viscère homologue du fœtus. Les autres appareils — particulièrement le foie qui, en vertu des distributions vasculaires, subit le premier choc — peuvent être intéressés, mais leurs modifications sont bien plus légères; en pareille matière, dit M. Charrin « la spécificité absolue est chose inouïe ». Toutefois, les détériorations varient avec la nature des viscères, avec les doses utilisées, les espèces choisies, etc.

En ce qui concerne particulièrement le rein, les conclusions de MM. Charrin et Delamare sont les suivantes : « chez des femelles pleines, tantôt nous avons malaxé, broyé, détérioré le rein droit ou gauche, exceptionnellement les deux; tantôt nous avons lié le pédicule vasculo-veineux. Or à côté d'indiscutables échecs, plus d'une fois, au niveau des glomérules ou des tubuli des petits lapins ou cobayes nouveau-nés, nous avons constaté l'existence de zones de congestion et d'hémorragie juxtaposées à des altérations épithéliales, à la vérité habituellement peu marquées ».

Nous avons pu, dans le cours de nos expériences, vérifier les constatations de M. Charrin, mais il nous a été possible d'étudier de plus près les lésions, car cette étude nous était facilitée par nos recherches précédemment faites sur l'histologie du rein et sur l'étude microscopique du rein du fœtus.

1° *Détail des expériences.*

Nos expériences ont été conduites de façons diverses qui nous permettent de classer en deux catégories les résultats obtenus : le premier groupe comprend les cas dans lesquels nous avons pratiqué des injections de substances néphrotoxiques à des femelles pleines. Le second groupe, qui répond mieux à ce qui se passe en clinique humaine, comprend les cas dans lesquels nous avons pu faire couvrir et rendre pleines des femelles chez lesquelles nous avions produit antérieurement des lésions rénales.

Injection d'émulsion rénale ou de sérum néphro-toxique à des femelles pleines. — Nos expériences à ce sujet sont au nombre de 10 et nous ont donné les résultats suivants :

Nous avons vu, tout d'abord, que ces injections sont très mal supportées par les femelles pleines et il faut avoir soin de ne pas injecter de fortes doses, de peur de provoquer l'avortement.

Dans 3 de nos cas, la femelle a mis bas des fœtus morts un jour, trois jours, dix-sept jours après l'injection. Dans les autres cas nous avons constaté que les animaux issus de mères ainsi traitées, sont malingres, se développent mal par la suite et finissent par mourir de convulsions ou de cachexie pulmonaire.

Nous ne pouvons pas ici rapporter en détail toutes les observations; qu'il nous suffise d'insister sur deux d'entre elles, se rapportant l'une à des injections d'émulsion rénale, l'autre à des injections de sérum néphro-toxique.

Observation I. — Lapine pleine à laquelle on pratique le 10 août 1903 une injection intra-péritonéale d'émulsion de rein de cobaye dilué dans l'eau distillée stérile.

Le 13 août nouvelle injection similaire.

Le 5 septembre la lapine met bas. Les quatre petits lapins sont vivants mais chétifs et se développent mal. Deux d'entre eux sont tués accidentellement le 7 octobre. Un troisième est sacrifié le 8 octobre. Le quatrième meurt spontanément quelques jours plus tard.

Macroscopiquement les reins des petits lapins ne paraissent pas lésés, pas plus d'ailleurs que les autres organes. Mais histologiquement

on constate de l'endartérite, de la péri-artérite et un développement anormal bien que léger du tissu conjonctif en certains points. Ce qui domine ce sont les lésions épithéliales qui sont d'une netteté parfaite. On trouve disséminés sur champ du microscope, 2, 3 ou 4 tubes tranchant par leur blancheur sur les tubes voisins qui sont tout à fait sains, tandis qu'il est très facile de constater à un fort grossissement, au niveau des tubes moins fortement colorés, tous les stades de la cytolyse protoplasmique.

Obs. II. — Il s'agit d'une cobaye pleine à laquelle on fit une injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes de sérum néphro-toxique.

La portée comprenait trois petits cobayes qui furent sacrifiés : le premier le 13 octobre, le second le 12 novembre ; quand au troisième, il mourut spontanément le 1er décembre.

Quant à la mère cobaye, elle mourut le 4 octobre à la suite de convulsions subintrantes : son autopsie montra qu'elle avait des lésions très accentuées des reins dues à l'injection de sérum néphro-toxique.

Quant aux petits cobayes, il fut facile de s'assurer, de leur vivant, par comparaison avec d'autres produits du même âge, que leur développement se faisait très mal.

Lorsqu'on les sacrifia, les reins ne présentaient pas de lésions macroscopiquement visibles, mais histologiquement il fut facile de s'assurer qu'il existait des lésions scléreuses très marquées, caractérisées non seulement par de l'endo- et de la péri-artérite, mais encore par des bandes de sclérose péri-tubulaires et péri-glomérulaires enserrant et même étouffant en certains points les glomérules.

Quant aux lésions tubulaires, on les constate surtout au milieu des îlots de sclérose, par place les tubes sont atrophiés, ratatinés sur eux-mêmes; en d'autres points on note des zones composées d'une série de tubes au niveau desquels l'épithélium a presque totalement disparu, et n'est plus représenté que par une bande fortement colorée ; dans la lumière de ces tubes, on rencontre, d'ailleurs, fréquemment des cylindres granuleux.

2° *Lésions rénales provoquées avant que les femelles soient pleines.*

Les observations de ce genre se rapprochent davantage des faits qu'on a coutume d'observer en clinique humaine, mais expérimentalement ils sont assez difficiles à obtenir pour les raisons suivantes :

Il faut, en effet, tout d'abord que les lésions rénales produites chez la femelle soient assez intenses pour qu'il passe dans la circulation des néphrotoxines pouvant envahir ulté-

rieurement l'organisme fœtal. Mais il faut aussi que ces lésions ne soient pas trop accentuées, afin que l'organisme puisse faire les frais nécessaires à la conception, à la grossesse et à l'accouchement à terme.

Nous avons pu, dans trois cas au moins, éviter ce double écueil. Dans un cas, nous avons pratiqué une simple néphrectomie ; dans un second cas nous avons fait la ligature d'une veine rénale ; dans le troisième cas, nous avons produit des lésions du rein par injection de ricine.

Plusieurs mois après avoir déterminé ces lésions, nous avons fait couvrir les femelles et les résultats ont été les suivants :

Observation I. — La lapine qui avait subi une néphrectomie simple, met bas plusieurs mois après l'opération. Les produits ne présentaient aucune lésion rénale.

Cette observation se rapproche des faits que nous avons montrés par ailleurs : une néphrectomie simple ne détermine pas de lésions de l'autre rein, comme le fait la ligature de la veine rénale, de l'uretère, etc. Cela tient à ce que la néphrectomie simple ne met pas de néphro-toxines en circulation dans l'organisme. Aussi, pas de lésions de l'autre rein et pas de lésions des reins de la femelle pleine ni des fœtus.

Obs. II. — Chienne à laquelle on pratique une ligature unilatérale de la veine rénale le 19 mars 1902.

Elle met bas le 12 juillet 1903 trois petits chiens malingres et se développant mal.

L'un fut sacrifié le 22 septembre ; un second mourut spontanément le 5 décembre ; le troisième est encore vivant mais il reste très chétif. Les lésions rénales constatées chez ces deux petits chiens sont des lésions scléreuses bien plus avancées que dans les cas précédents : les reins se décortiquaient mal et présentaient déjà de petites granulations ; histologiquement les îlots de sclérose sont très disséminés et renferment des tubes contournés très altérés.

Obs. III. — Lapine qui reçoit du 13 mars au 29 avril 1902, six injections de faible dose de ricine.

Elle met bas le 11 septembre 1903 deux petits qui se développent mal et que l'on sacrifie au bout de deux et trois mois. Déjà comme dans les cas précédents, on pouvait constater des lésions de néphrite scléreuse.

3° *Étude anatomo-pathologique d'ensemble, des lésions rénales héréditaires.*

En possession des observations expérimentales dont nous venons de rapporter les plus importantes, nous pouvons maintenant donner une description d'ensemble des lésions constatées chez les produits des femelles qui ont servi à nos expériences. Pour cette étude, il nous faut envisager d'une part les reins des fœtus expulsés avant terme ou des produits morts presque aussitôt l'expulsion utérine; d'autre part, les reins des petits animaux ayant survécu des semaines ou des mois malgré l'expérimentation subie par leur mère. Nous verrons, en effet, que les lésions sont bien différentes dans les deux cas.

A) *Lésions des reins de fœtus.* — Cet examen a pu être fait dans trois cas ; les coupes étaient comparées à des coupes de reins de fœtus normaux du même âge, tels que ceux que nous avons étudiés plus haut, ce qui nous a permis d'interpréter les altérations constatées.

Dans deux cas on avait injecté à la mère de l'émulsion rénale d'un animal d'une espèce différente; dans l'autre cas, il s'agissait d'une injection de néphro-toxine.

L'examen histologique a montré, dans chacune de ces observations, que les reins des fœtus présentaient des lésions très nettes de cytolyse protoplasmique ; tantôt la fonte des granulations est péri- et sus-nucléaire, tantôt elle est totale, le tube tout entier ayant alors un aspect clair avec formation de pseudo-vacuoles dues à l'absence de granulations à ce niveau (fig. 3, pl. I). La bordure en brosse subsiste intacte dans ces tubes; quelques-uns cependant sont plus altérés, les cellules sont alors complètement détruites avec disparition des brosses.

Il est facile de constater que, comme chez l'adulte, ces altérations ont une disposition insulaire, c'est-à-dire que, à côté de zones comprenant 4 à 5 tubes lésés, on trouve une série de tubes tout à fait normaux.

B) *Lésions des reins d'animaux nouveau-nés.* — Dans ces expériences il s'agit encore de femelles pleines dont on a

expérimentalement lésé les reins, mais au lieu d'interrompre leur grossesse on les a laissées mettre bas et on a sacrifié leurs produits de quelques jours à quelques semaines après leur naissance. C'est à cela que nous attribuons d'avoir pu constater deux ordres de lésions assez différentes que l'on peut qualifier du fait de leurs caractères histologiques de cytolyse protoplasmique simple et de néphrite diffuse avec tendance vers l'évolution chronique.

α) Les cas dans lesquels on constate de la cytolyse protoplasmique simple sont tout à fait comparables aux lésions qu'on observe chez les animaux adultes auxquels on a injecté de l'émulsion rénale. On trouve, en effet, disséminés sur l'étendue des coupes une série d'îlots de 4 ou 5 tubes tranchant par leur coloration claire sur les tubes voisins qui sont tout à fait sains; nous n'insisterons pas sur l'aspect histologique que l'on voit à un fort grossissement : c'est celui que nous avons décrit sous le nom de cytolyse protoplasmique qui atteint souvent, dans ces cas, le 2e et même le 3e degré.

β) Les cas de néphrite diffuse à évolution chronique ressemblent tout à fait aux lésions histologiques que nous avons décrites plus haut chez les fœtus humains.

A un faible grossissement, on constate en effet des zones très nettes de sclérose péri-glomérulaire et péri-tubulaire. Il s'agit, dans ces cas, de sclérose jeune (tissu conjonctif avec nombreuses cellules embryonnaires), mais les fibrilles sont cependant assez volumineuses et prennent intensement le carmin, de telle sorte qu'on ne peut pas croire qu'il s'agit du tissu mésenchymateux qui est constant, comme nous l'avons vu dans les reins fœtaux, mais qui a disparu complètement à l'âge où nous avons sacrifié nos animaux.

Les tubes contournés qui sont encerclés par la sclérose prennent un aspect étoilé et s'atrophient. En d'autres points, au contraire, les tubes s'élargissent, la brosse a presque complètement disparu, le protoplasma cellulaire est représenté par une ligne très mince et l'on assiste à la formation intra-tubulaire des cylindres granuleux (fig. 2 et 3, pl. I).

En même temps que ces lésions des tubes contournés

nous avons pu noter que certains glomérules encerclés par le tissu de sclérose étaient devenus imperméables et que les artérioles présentaient en certains points des lésions de péri-artérite.

Ainsi donc, voilà des altérations que nous avons produites expérimentalement chez le fœtus en provoquant chez la mère des lésions rénales, or les altérations fœtales sont tout à fait analogues à celles que nous avons constatées chez les nouveau-nés issus de mères atteintes de néphrites chroniques : cela nous permet d'affirmer que les lésions rénales, constatées chez ces enfants, étaient bien dues à la néphrite maternelle, comme d'ailleurs la clinique nous avait permis de le supposer déjà.

IV. — PATHOGÉNIE DES LÉSIONS RÉNALES HÉRÉDITAIRES

L'ensemble des faits cliniques, anatomiques et expérimentaux que nous venons d'exposer ne permet donc pas de mettre en doute l'existence de l'hérédité rénale. Mais peut-on en pénétrer la pathogénie? Il nous semble que cela est possible grâce aux expérimentations que nous allons rapporter.

Disons tout d'abord que nous ne croyons pas qu'il s'agisse là d'une hérédité cellulaire transmise par l'ovule. Faisons remarquer, de plus, qu'il s'agit, dans tous ces cas, d'hérédité d'origine maternelle et que nous réservons, pour le moment, la question de l'hérédité rénale d'origine paternelle.

Dans les conditions où nous nous sommes placés, c'est-à-dire dans les cas où il s'agit de transmission de lésions rénales de la mère au fœtus, nous croyons qu'il s'agit d'une altération des reins fœtaux par les cyto-toxines maternelles. D'ailleurs, nous avons vu dans nos observations que certaines femelles avaient reçu des injections de substance rénale ou de néphro-toxines après le début de leur grossesse : il ne pouvait donc dans ces cas s'agir d'hérédité ovulaire et force est bien d'admettre l'intoxication fœtale d'origine maternelle; nous croyons que cette pathogénie s'applique à tous les cas.

Pour que cette explication soit scientifiquement démontrée, il suffit de prouver : 1° qu'il existe des substances néphro-toxiques dans le sang circulant des sujets atteints de néphrite; 2° que ces néphro-toxiques peuvent passer de la mère au fœtus. Nous croyons avoir établi ces deux ordres de preuves.

1° *L'existence de néphro-toxines dans le sang circulant des malades atteints de néphrite urémigène* a été démontrée antérieurement par nous dans un mémoire paru dans ce journal [1]. Nous avons montré que le sérum de ces malades produisait *in vitro* des altérations rénales, attribuables aux néphro-toxines, car le sérum d'un sujet normal ne produit pas de lésions analogues.

2° *Le passage de ces néphro-toxines de la mère au fœtus* a été prouvé par une autre série d'expériences que nous venons de faire, sur le liquide amniotique de femelles pleines.

Nous nous sommes d'abord assurés que le liquide amniotique, prélevé sur une lapine normale, n'entraînait pas de lésions rénales *in vitro* à condition que son point cryoscopique fût ramené à — 0°,78. Une coupe de fragment de rein de cobaye qui a séjourné une demi-heure dans du liquide amniotique ainsi préparé, présente des tubes contournés dont l'épithélium est peut-être un peu gonflé mais qui ressemble tout à fait à l'épithélium normal, comme on peut s'en assurer sur la figure 6 (pl. II).

Si, au contraire, nous prenons du liquide amniotique d'une lapine pleine à laquelle trois jours auparavant nous avons injecté de l'émulsion rénale, si nous ramenons ce liquide au point cryoscopique de — 0°,78, et que nous cherchions *in vitro* sa toxicité pour le rein, nous constatons des résultats tout à fait différents des précédents.

Le fragment de rein qui y a séjourné pendant une demi-heure tout comme dans le cas précédent présente des altérations très prononcées (fig. 4, pl. II). Quelques tubes présentent des lésions de cytolyse protoplasmique, mais la plupart

1. Castaigne et Rathery, Action nocive exercée *in vitro* sur l'épithélium rénal par les sérums normaux et pathologiques (*Arch. de méd. expérim.*, septembre 1903).

sont beaucoup plus profondément altérés : la bordure en brosse a disparu, les granulations et les noyaux remplissent la lumière des tubes et il ne reste plus que la partie basale de la cellule, comme dans les néphrites très intenses.

Les femelles dont les reins sont altérés présentent donc un liquide amniotique dont le pouvoir néphro-toxique est considérable.

Il est facile de comprendre que les reins fœtaux soient altérés puisqu'il existe des substances néphro-toxiques dans le sang des sujets atteints de néphrite et puisque, d'autre part, ces substances passent en quantité très notable et sans perdre de leurs propriétés de la circulation maternelle à la circulation fœtale.

CONCLUSIONS

1° Il existe en pathologie humaine toute une série de faits attribuables à l'hérédité rénale et qui se traduisent en clinique par la débilité rénale, par l'albuminurie héréditaire et quelquefois même par des accidents mortels que l'autopsie permet d'attribuer à des lésions profondes des reins développés dans l'enfance et même quelquefois chez l'enfant nouveau-né.

2° Nous avons pu expérimentalement reproduire des accidents analogues, soit en injectant des substances néphrotoxiques à des femelles pleines, soit en faisant couvrir des femelles auxquelles nous avions provoqué, antérieurement, des lésions rénales. L'autopsie des produits faite aussitôt leur naissance ou quelques jours après nous a permis de constater, dans certains cas, des lésions légères analogues peut-être aux faits de débilité rénale constatée en pathologie humaine, dans d'autres cas des lésions profondes, diffuses, tout à fait analogues aux altérations trouvées à l'autopsie des enfants issus de mères urémiques et morts peu de jours après leur naissance.

3° L'étude du pouvoir néphro-toxique du sérum et du liquide amniotique des femelles pleines, nous permet d'expliquer la pathogénie des lésions héréditaires puisque nous

avons prouvé que du fait des lésions de néphrite il passe dans le sang des substances néphro-toxiques et que ces substances étant transmises abondamment de la mère au fœtus, impressionnent pendant tout le temps de la grossesse les reins du produit, et peuvent, selon l'intensité du produit toxique, produire des altérations peu marquées, ou des lésions diffuses et profondes qui dans certains cas même ne sont pas compatibles avec l'existence.

EXPLICATION DES PLANCHES I ET II

Fig. 1. — Rein normal d'embryon de lapin de 3 centimètres.

Fig. 2. — Rein de cobaye âgé de 1 jour et dont la mère avait reçu des injections de sérum néphro-toxique fort.

Fig. 3. — Rein de lapin âgé de 1 mois dont la mère avait reçu des injections de sérum néphro-toxique faible.

Fig. 4. — Rein de cobaye ayant séjourné une demi-heure dans le liquide amniotique d'une lapine traitée par des injections intra-péritonéales de sérum néphro-toxique.

Fig. 5. — Rein de nouveau-né humain issu d'une mère atteinte de néphrite et mort le jour même de sa naissance.

Fig. 6. — Rein de cobaye ayant séjourné une demi-heure dans le liquide amniotique d'une lapine normale.

III

DES MODIFICATIONS SANGUINES ET DU ROLE DE LA RATE DANS L'ÉVOLUTION DES LÉSIONS EXPÉRIMENTALES DU FOIE ET D'AUTRES ORGANES

(*Mémoire préliminaire*)

PAR

P. FLORESCO (de Bucarest)

(TRAVAIL DES LABORATOIRES DES PROFESSEURS CORNIL[1] ET H. ROGER)

Il y a déjà plus d'une dizaine d'années que les physiologistes ont cherché à déterminer le rôle de la rate dans l'organisme. Parmi les auteurs qui ont fait des recherches sur ce sujet nous citerons les suivants :

Herzen en 1893 a essayé de mettre en évidence le rôle joué par la rate dans la transformation de la protrypsine en trypsine active. En 1894 Vitzu (de Bucarest) a cherché à démontrer, en extirpant la rate chez les animaux (chien, lapin), son influence sur les aptitudes génésiques. Plus tard Béclard et Dastre ont étudié la croissance chez les animaux dératés. En 1898 Gachet et Pachon ont montré à la Société de Biologie les résultats obtenus par eux, concernant la fonction trypsigénique de la sécrétion interne splénique.

L'année suivante (1899), A. Gauducheau, administrant à des malades 20 grammes de pulpe splénique fraîche de bœuf par jour, observa qu'au bout de quatre à cinq jours

1. Qu'il veuille bien recevoir ici l'assurance de notre reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a fait et l'intérêt avec lequel il a suivi nos expériences.

l'appétit augmentait, sauf chez les tuberculeux et les chlorotiques.

En 1902, C. Phisalix publiait les résultats de ses recherches sur le rôle de la rate dans la formation des hématies chez les vertébrés inférieurs.

En 1904 Rist et Ribadeau-Dumas montrent le rôle de la rate dans l'immunisation expérimentale contre le taurocholate de soude.

Si les biologistes ont ignoré le rôle de la rate dans la production des lésions du foie, attribuant à ce dernier le rôle primordial dans la défense de l'organisme contre les différents poisons microbiens ou substances toxiques, malgré les connexions étroites qui unissent au point de vue anatomo-physiologique deux organes, les cliniciens n'ont cessé d'être frappés du nombre des affections dans lesquelles la rate réagit primitivement : aussi en 1897 au Congrès de Moscou, à l'occasion de la discussion sur les formes cliniques des cirrhoses du foie, Chauffard expose ses vues sur le rôle de la rate dans les affections suivantes : impaludisme, maladie de Banti, forme splénomégalique de la cirrhose hypertrophique biliaire (Gilbert et Fournier), ictères infectieux chroniques, splénomégaliques (Hayem et Lévy), leucocythémie spléno-hépatique, lymphadénie splénique du nourrisson (Luzet), splénopathies dites primitives (Gaucher, Debove et Brühl).

D'autre part dans d'autres maladies infectieuses connues telles que la fièvre typhoïde (splénomégalie typhique par association strepto-éberthienne de Vaillard et Vincent), où la présence constante du bacille d'Eberth a été démontrée par les recherches expérimentales et anatomo-pathologiques de Gafky, Chantemesse et Widal ; Cornil et Babes, — la rougeole (splénomégalie légère de Roger), — la tuberculose (splénomégalie prétuberculeuse de Tedeschi, Landouzy et Henoch, — tuberculose massive primitive de Lefas, Moutard-Martin et Lefas, Rendu et Widal), le rôle initial de la rate était surabondamment évident.

En 1899 Chauffard revenait sur cette question dans une leçon clinique faite à l'hôpital Cochin et discutait à nouveau

ce rôle de la rate, s'appuyant et sur les connexions anatomo-physiologiques de la rate et du foie et sur les faits cliniques antérieurs : il concluait que l'antique adage de Stahl « *vena porta, porta malorum* » doit être complété par « *vena splenica, porta malorum* », — *que la rate n'est pas subordonnée au foie et que tout ce qui sort de la rate se rend au foie*[1].

De plus, l'auteur discutait l'hypothèse de Charrin[2] sur le rôle antitoxique compensateur de la rate dans les affections hépatiques et renversait ainsi la proposition : « *Ce n'est pas la rate qui supplée le foie, c'est le foie qui supplée la rate* et qui dans ses réseaux vasculaires et par ses cellules arrête, neutralise ou détruit les microbes et les toxines que lui apporte la veine splénique. »

La conception de Chauffard est de nouveau discutée et soutenue par le professeur Roger dans son étude de « l'hypertrophie splénique »[3] : cet auteur l'admet et conclut ainsi : « Le foie étant par les vaisseaux tributaire de la rate et, d'autre part, une synergie fonctionnelle étroite unissant les deux organes, on conçoit que les affections spléniques puissent secondairement retentir sur le foie. »

Récemment Chauffard et Castaigne[4] ont expérimenté sur les animaux (cobaye) en introduisant des particules de carmin et de l'encre de Chine soit directement dans le parenchyme splénique, soit dans les vaisseaux spléniques et ont montré que ces substances passent directement dans le foie : ces auteurs ont de plus étudié la reproduction de la tuberculose hépatique d'origine strictement splénique.

Avant de terminer cet aperçu historique, nous voulons signaler l'opinion de notre cher maître le professeur Ch. Buicliu (de Bucarest) sur les splénomégalies primitives et sur la priorité réactionnelle de la rate dans beaucoup d'affections hépatiques.

M. le professeur Roger[5] nous a suggéré l'idée de tra-

1. *Semaine médicale*, 1899, p. 177.
2. *Semaine médicale*, 1895, p. 147.
3. Article *Rate : Traité* du *Dict. de Méd. de Charcot-Bouchard-Brissaud*, 2e édition. Paris.
4. *Arch. de Méd. expér.*, 1901, p. 321.
5. Nous sommes heureux de pouvoir remercier ici M. le professeur Roger qui nous a ouvert son service et n'a cessé de nous prodiguer ses conseils.

vailler dans cette direction en recherchant l'état du sang chez les malades cirrhotiques avant et après l'administration de rate fraîche de bœuf. Je me suis de plus décidé d'engager dans le même but des recherches expérimentales pour les superposer aux faits cliniques.

Nul autre animal d'expérience, à part le chien, ne pouvait donner satisfaction, étant donnée la nécessité d'administrer de la rate ; nous avons donc pratiqué une première série de 4 chiens : deux splénectomisés, les deux autres normaux. Ces animaux reçurent chaque jour une certaine quantité d'acide acétique. De plus deux de ces animaux furent soumis à un régime alimentaire spécial, consistant dans l'adjonction à leur nourriture de rate fraîche de bœuf. Le tableau ci-dessous indique les quantités d'acide et de rate administrées.

N° DU CHIEN OPÉRÉ OU NON	POIDS	QUANTITÉ JOURNALIÈRE ADMINISTRÉE		DURÉE DE L'ADMINISTRATION		DURÉE GÉNÉRALE	QUANTITÉ TOTALE	
		D'ACIDE ACÉTIQUE	DE RATE	D'ACIDE ACÉTIQUE	DE RATE		D'ACIDE ACÉTIQUE	DE RATE
	gr.	gr.	gr.				gr.	gr.
I opéré	11.100	20 30 40	» » »	13 mai, 13 juin 13 juin, 13 juill. 1er juill. 12 juill.	» » »	59 jours	1.580	»
II	13.500	20 30 40	» » «	13 mai, 13 juin 13 juin, 1er juill. 1er juill. 12 juill.	» » »	59 jours	1.580	»
III opéré	8.450	20 30 40	250 » 300	20 mai, 25 juin 25 juin, 1er juill. 1er juill. 12 juill.	26 mai, 1er juill. » 1er juill. 12 juill.	53 jours	1.430	12.250
IV	7.200	20 30 40	250 » 300	23 mai, 26 juin 26 juin, 1er juill. 1er juill. 12 juill.	26 mai, 1er juill. » 1er juill. 12 juill.	50 jours	1.270	12.150

L'examen du *sang* nous a fait observer chez les deux premiers animaux une légère hyperglobulie suivie d'une hypoglobulie permanente; de plus une lymphocytose initiale remplacée ensuite par de la mononucléose, de l'éosino-

philie, le tout croissant avec la quantité de toxique administré.

Chez les chiens absorbant de la rate l'hyperglobulie s'est maintenue élevée et s'est élevée avec la durée de l'expérience; de même l'éosinophilie : c'est ainsi que chez le chien n° 4 le taux des globules rouges s'est élevé de 2 830 000 au chiffre de 8 330 000, et celui des leucocytes éosinophiles, en comptant 300 leucocytes, de 1,34 à 5,11 p. 100.

Souvent, principalement vers la fin des expériences, nous avons remarqué quelques globules rouges à noyau, plus nombreux chez les chiens absorbant de la rate et, spécialement chez le chien n° 4 on remarquait quelques déformations ou inégalité de diamètre des hématies.

Étant donné les difficultés de recueillir les urines, nous n'avons guère eu l'occasion que d'examiner dans les derniers jours celles du chien n° 3 : examinées au point de vue qualitatif elles ne renfermaient ni sucre, ni albumine, ni éléments anormaux.

Au bout d'un temps indiqué sur notre précédent tableau les animaux furent sacrifiés absolument à jeun et notre examen a porté sur des frottis et empreintes fraîches de rate, de foie et de moelle osseuse (fémur), sur des fragments fixés dans le formol et l'alcool absolu de foie, de rate, d'estomac (grande courbure), d'intestin (portion duodénale) et des reins.

Les résultats macroscopiques des autopsies furent les suivants[1] :

Foie. — Chez le chien n° 1 il était jaunâtre et présentait plusieurs régions sombres ayant l'aspect d'infarctus : à la section on avait l'impression d'un foie peu dégénéré. — A l'autopsie du chien n° 2, le foie au contraire avait nettement l'aspect d'un foie cardiaque, principalement à la section, sans qu'on y trouve cependant de régions ayant l'aspect d'infarctus; la section était plus ferme que chez le n° 1.

Rate. — Chez le n° 2, on trouvait des zones plus foncées séparées par des zones jaunâtres. Les corpuscules de Malpighi étaient très peu volumineux. La section donnait une certaine sensation de résistance.

1. Par suite de conditions particulières dans lesquelles fut faite cette première série d'expériences, le poids des viscères n'a malheureusement pu être apprécié.

ESTOMAC. — La muqueuse était recouverte de résidus alimentaires. Rien de bien particulier.

INTESTIN (DUODÉNUM). — La muqueuse a une coloration foncée : on voit des zones noirâtres donnant l'impression de suffusions sanguines et séparées par d'autres zones plus pâles. La paroi de l'intestin paraît épaissie.

Chez le n° 1, ces lésions étaient peu marquées.

REINS. — Congestionnés dans la zone des pyramides (spécialement chez le n° 2); la substance corticale montre des stries congestives alternant avec des stries plus pâles. La section est ferme surtout chez le n° 2.

MOELLE OSSEUSE (FÉMUR). — Coloration rouge foncé.

Chez les chiens n°s 3 et 4 les résultats étaient identiques mais les lésions semblaient seulement ébauchées.

Les *frottis* et empreintes nous montrèrent les éléments suivants après fixation à l'alcool absolu ou au sublimé acétique, coloration à l'hématoxyline-éosine-orange et au bleu de méthylène-éosine-orange.

FOIE. — N° 1 : Pigment biliaire, *cellules hépatiques dégénérées*, nombreux polynucléaires et mononucléaires, lymphocytes.

N° 2 : Mêmes éléments mais *cellules hépatiques bien conservées* et quelques polynucléaires éosinophiles.

Chez les n°s 3 et 4, mêmes éléments que chez le n° 1, mais *cellules hépatiques dégénérées* et éosinophiles plus nombreux (surtout chez le n° 4).

RATE. — N° 2 : Rares globules rouges nucléés, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, mononucléaires et lymphocytes.

N° 4 : Ce qui est frappant c'est le nombre des globules rouges nucléés : on en compte de 1 à 8 par champ d'objectif à immersion 1/12. On voit de plus des éléments mononucléés, la plupart grands à protoplasma abondant et à noyau peu coloré, des polynucléaires plus nombreux que chez le n° 2, enfin de rares macrophages.

Dans les deux cas il n'y avait ni pigment, ni myélocytes.

MOELLE OSSEUSE. — N°s 1 et 2 : Grand nombre de myélocytes neutrophiles et de grands mononucléaires, quelques hématies nucléées, myéloplaxes, fort peu de lymphocytes, par d'éosinophiles nets.

N° 3 : Nombreux polynucléaires et myélocytes neutrophiles. Hématies nucléées nombreuses (normoblastes et mégaloblastes), quelques lymphocytes et mononucléaires. Pas d'éosinophiles.

N° 4 : Il diffère du n° 3 par la présence de myélocytes éosinophiles et par le nombre des grands mononucléaires. Pas de mégaloblastes.

Nous donnerons enfin l'aspect des coupes histologiques examinées après coloration à l'hématoxyline-éosine.

Foie. — N° 1 : Congestion généralisée mais portant surtout sur les veines portes : à leur voisinage il existe en certains points des hémorrhagies assez étendues. L'endothélium de ces veines est desquamé et en certains endroits du parenchyme hépatique existent des îlots aréolaires constitués par des capillaires dilatés mais vides de sang. Les canaux biliaires sont bien conservés, mais dans certains existe une prolifération partielle de l'épithélium. Les cellules hépatiques ont leur forme bien conservée ainsi que leur noyau; leur protoplasma est finement granuleux. Pas de lésions artérielles.

N° 2 : Artères sans lésions. Canaux biliaires à cellules claires et volumineuses renfermant par place du pigment biliaire. Cellules hépatiques à contours nets mais fortement granuleuses et renfermant des grains de pigment biliaire.

Congestion des veines sus-hépatiques et des capillaires inter-trabéculaires. Infiltration embryonnaire dans les espaces portes autour des petits canaux biliaires.

N° 3 : Congestion portale et sus-hépatique, congestion des capillaires péri-sus-hépatiques; canaux biliaires sans lésions; prolifération des noyaux des cellules hépatiques qui sont atteintes d'un degré très avancé de dégénérescence granuleuse; artères sans lésions.

N° 4 : Congestion portale et sus-hépatique; artères sans lésions; au voisinage de certains espaces portes, on voit des capillaires entourés de cellules embryonnaires, qui s'avancent dans les lobules; multiplication et desquamation de l'épithélium des canaux biliaires. De plus, on voit aussi en plein parenchyme des petites zones allongées formées de cellules endothéliales et de cellules embryonnaires. Les cellules hépatiques sont pigmentées mais peu altérées; leurs contours sont nets.

Rate. — La capsule est normale : les septa conjonctifs sont nombreux et volumineux surtout chez le n° 2. Les corpuscules de Malpighi sont très peu volumineux et plus irréguliers chez le n° 4 où leur artère centrale n'est plus reconnaissable. Congestion de la pulpe : nombreux macrophages disséminés dans cette dernière et même dans la périphérie des corpuscules (n° 4), contenant beaucoup de pigment et quelques leucocytes. Ces macrophages sont surtout nombreux chez le n° 4 où on en voit 5 à 10 par champ microscopique (obj. 4). Nombreux mononucléaires et quelques autres leucocytes dans les veines des septa conjonctifs.

Intestin. — Chez tous les animaux il y a desquamation partielle des cellules des glandes de Lieberkuhn; infiltration embryonnaire de cellules rondes dans les espaces interglandulaires. Ce processus est très avancé dans le tiers supérieur de la muqueuse avoisinant la lumière de l'intestin et en ce point les glandes ne sont plus reconnaissables : par places il y a tendance à la nécrose. Parfois on reconnaît quelques cellules épithéliales ainsi qu'une partie de la paroi propre d'une glande. Nous n'avons pas vu d'éosinophiles dans la mu-

queuse ou le tissu sous-muqueux. Ce dernier ainsi que la couche musculaire sont normaux.

Estomac. — Légère congestion des capillaires interglandulaires; ébauche de prolifération conjonctive dans la partie profonde de la muqueuse. Glandes muqueuses bien conservées avec par place prolifération épithéliale. Glandes à acide chlorhydrique volumineuses et très bien conservées.

Reins. — Chez les chiens dératés, il y a congestion des glomérules et de la substance corticale plus intense que chez les chiens normaux et de plus chute des cellules épithéliales des tubes contournés dont le stade de dégénérescence granuleuse est bien plus avancé.

L'étude histologique de nos pièces a été vérifiée par M. Lefas [1], préparateur de M. le professeur Cornil, ainsi que par M. le professur Roger lui-même.

Avant de déduire les conclusions de ce travail, nous ajouterons quelques faits cliniques concernant des malades cirrhotiques.

Nous avons examiné 8 malades atteints de cirrhoses, soit 2 cirrhoses atrophiques (service du professeur Roger), 1 cirrhose cardiaque (service du professeur Gilbert) et 5 cirrhoses alcooliques hypertrophiques (services de MM. Mathieu et Gilbert [2]). Les résultats de plusieurs examens hématologiques nous ont montré une hypoglobulie qui ne descend pas au-dessous de 3 000 000, un nombre de mononucléaires dépassant celui des lymphocytes, enfin une augmentation des polynucléaires éosinophiles atteignant jusqu'à 5,5 p. 100, cela chez les cirrhotiques hypertrophiques alcooliques et cardiaques : cette éosinophilie s'est maintenue avec une variation de 0,5 à 1 p. 100 sur le nombre précédent, après trois mois d'intervalle des examens. Ces malades vont bien à des degrés différents, quelques-uns ont quitté l'hôpital.

Chez les 2 cirrhotiques atrophiques, qui depuis ont succombé, le taux des polynucléaires éosinophiles n'a pas dépassé 2,5 p. 100.

Nous est-il permis de déduire de ces faits comparés à

1. Que nous remercions pour les renseignements qu'il nous a donnés, ainsi que pour la bonne volonté avec laquelle il s'est employé pour faciliter nos expériences.

2. Nous tenons à adresser à MM. Gilbert et Mathieu l'expression de toute notre gratitude pour la libéralité avec laquelle ils nous ont ouvert leurs services.

ceux que l'expérimentation nous a fournis, que le taux élevé des éosinophiles est un indice favorable de l'état de l'organisme et des lésions hépatiques?

Si nous admettons ce fait, nous trouvons notre opinion renforcée par les travaux d'Ehrlich, et ultérieurement de Lœper et de Levaditi qui ont montré le rôle défensif que joue l'éosinophilie dans l'organisme : les éosinophiles seraient chargés de l'épuration des déchets organiques ou de la réparation des tissus à la suite des infections et des intoxications chroniques et la diminution de leur nombre indiquerait un état de moindre résistance de l'organisme ; à cette éosinophilie s'ajoute la mononucléose.

Nous avons vu, dans la description des lésions spléniques, la présence signalée de macrophages, et dans le foie une phase congestive précédant le stade de sclérose. Or, ces faits correspondent en ce qui concerne les macrophages, non encore parvenus au degré indiqué par l'auteur, à ce qu'a signalé Gauckler récemment [1] : « Le macrophage, écrit-il, ne doit donc pas être considéré seulement comme un élément effectuant une sorte d'épuration sanguine, mais aussi comme représentant un stade intermédiaire possible entre une altération du sang et les lésions définitives à type congestif de la rate et du foie. »

De plus, nous savons que les lésions anatomiques de la cirrhose cardiaque hypertrophique passent par deux phases : un stade de congestion passive, initiale, suivie par un second stade de sclérose. Au foie cardiaque muscade succède le gros foie cardiaque cirrhotique.

Or, cet aspect du foie cardiaque muscade nous l'avons trouvé chez nos animaux. Nous pouvons donc en déduire les conclusions suivantes, bien que nous ne puissions encore les affirmer absolument, étant donné le caractère préliminaire de ce travail qui sera suivi de nouvelles expériences de contrôle, dont nous communiquerons ultérieurement les résultats, en y joignant des faits cliniques résultant de l'administration de rate fraîche à des malades cirrhotiques.

1. Les réactions macrophagiques de la rate humaine et la pathogénie de certaines splénomégalies (*Journ. de phys. et de path. gén.*, mars 1904)

CONCLUSIONS

1° Chez les animaux splénectomisés et normaux, pendant l'intoxication acétique on observe une hyperglobulie légère avec lymphocytose, auxquelles font bientôt suite une hypoglobulie avec éosinophilie et mononucléose progressive et qui diminuent dans le même ordre proportionnellement au degré de l'intoxication.

A ces faits s'ajoute l'apparition des hématies nucléées plus nombreuses chez les splénectomisés et nourris de rate fraîche de bœuf, avec une variation de 1 1/2 à 3 p. 100;

2° En administrant de la rate fraîche de bœuf, l'hyperglobulie est plus marquée que précédemment et se maintient; il y a également mononucléose et éosinophilie plus marquée;

3° Sur les frottis de la rate, du foie et de la moelle osseuse, on trouve de nombreuses hématies nucléées chez les chiens intoxiqués et nourris de rate fraîche. Ces éléments sont surtout nombreux dans la rate et la moelle;

4° Les lésions hépatiques des animaux splénectomisés sont caractérisées par des foyers hémorrhagiques et une dégénérescence cellulaire;

5° Chez les animaux normaux, il y a congestion généralisée et bi-veineuse avec légère infiltration embryonnaire autour des canaux biliaires;

6° Chez les animaux splénectomisée et nourris de rate fraîche, les lésions hépatiques sont identiques;

7° Les lésions intestinales sont assez avancées chez tous les animaux; les lésions gastriques sont peu évidentes;

8° Les lésions spléniques portent sur les corpuscules de Malpighi qui sont atrophiés et irréguliers; de plus, on constate la présence d'un nombre remarquable de macrophages, surtout nombreux (5 à 10 par champ d'immersion 1/12) chez les animaux nourris de rate : chez ces derniers on en trouve même dans les corpuscules de Malpighi;

9° Les lésions rénales consistent en congestion glomérulaire et corticale avec dégénérescence granuleuse de l'épithélium des tubuli, lésions bien plus avancées chez les animaux splénectomisés.

IV

LE PLEXUS SOLAIRE DANS LES PÉRITONITES

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

PAR

M. LAIGNEL-LAVASTINE

(TRAVAIL DES LABORATOIRES DU PROFESSEUR RAYMOND A LA SALPÊTRIÈRE
ET DE M. GILBERT BALLET A L'HÔTEL-DIEU)

De tous temps, les cliniciens ont cherché dans le système nerveux, et en particulier dans le sympathique abdominal, l'explication de quelques-uns des symptômes des péritonites. On connaît la faveur dont a joui la théorie réflexe avant qu'elle ne fût éclipsée par la théorie toxique. L'une et l'autre d'ailleurs ne s'excluent pas nécessairement.

A l'opposé des cliniciens, les anatomo-pathologistes ont presque toujours négligé, dans les péritonites, l'examen du système nerveux, et en particulier du sympathique abdominal.

A part quelques travaux isolés qu'on trouvera mentionnés ailleurs[1], le sujet était donc vierge, quand l'étude générale des réactions anatomo-pathologiques du plexus solaire nous a fait l'aborder.

Si, comme nous l'avons montré[2], les éléments du plexus solaire subissent l'influence des toxi-infections générales, à plus forte raison doivent-ils réagir sous l'action des infections locales avec lesquelles ils sont en contact.

1. LAIGNEL-LAVASTINE, Recherches sur le plexus solaire (*thèse* de Paris, 1903).
2. *Loc. cit.* et *Soc. Anat.*, 1904.

C'est ce que l'on constate dans les péritonites. Nous étudierons d'abord quatre cas de péritonites observés chez l'homme. Nous en interpréterons ensuite les lésions d'après les données que nous a fournies l'expérimentation chez le chien.

A. — ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

Dans deux cas de péritonite aiguë, les lésions des ganglions solaires sont limitées aux cellules nerveuses. Dans le premier cas, *péritonite suraiguë par perforation d'un ulcère de l'estomac*[1], les cellules nerveuses des ganglions solaires, augmentées de volume du fait des innombrables vacuoles qu'elles contiennent, ont des limites qui rappellent les fortifications à la Vauban, mais ne sont pas neuronophagées.

Le protoplasma, qui n'est pas converti en vacuoles, contient des grains chromatiques nets, est en chromatolyse ou en achromatose.

Les noyaux, colorés, sont périphériques (fig. 1).

Dans le 2e cas, *péritonite aiguë par perforation appendiculaire*[2], les cellules nerveuses des ganglions solaires, toutes altérées, le sont à des degrés divers. Il semble que les cellules qui sont plus près de l'écorce ou qui sont dans un plus petit ganglion sont plus altérées que celles qui sont au centre.

Le protoplasma granuleux est criblé de vacuoles qui, lorsqu'elles sont grandes et uniques, ont l'air d'un deuxième noyau.

La substance chromatique est granuleuse, laquée, ou en achromatose. Les figures de neuronophagie sont très fréquentes; les cellules rondes, très nombreuses, s'incrustent dans le contour des cellules nerveuses qu'elles échancrent.

Le noyau, parfois coloré, presque toujours périphérique, a souvent, dans sa partie claire, de grandes virgules colorées indépendantes ou paraissant irradier du nucléole et qui lui donnent l'aspect d'une étoile.

1. *Loc. cit.*, obs. XXVI.
2. *Loc. cit.*, obs. XXVII.

Dans ces deux cas, les cellules de l'écorce et de la moelle étaient normales.

Dans leurs grandes lignes, ces deux observations sont comparables. A la péritonite aiguë par perforation, répondent des altérations parenchymateuses considérables. Mais dans le détail apparaissent des différences en rapport avec la *rapidité de l'évolution*.

Dans le premier cas, péritonite suraiguë qui entraîna la mort en 40 heures, la neuronophagie n'a pas eu le temps de s'établir.

Dans le second cas, au contraire, péritonite aiguë qui ne tua le malade que le 5e jour après la perforation, les neuronophages sont très nombreux. Les éléments mésodermiques ont eu le temps de réagir (fig. 2).

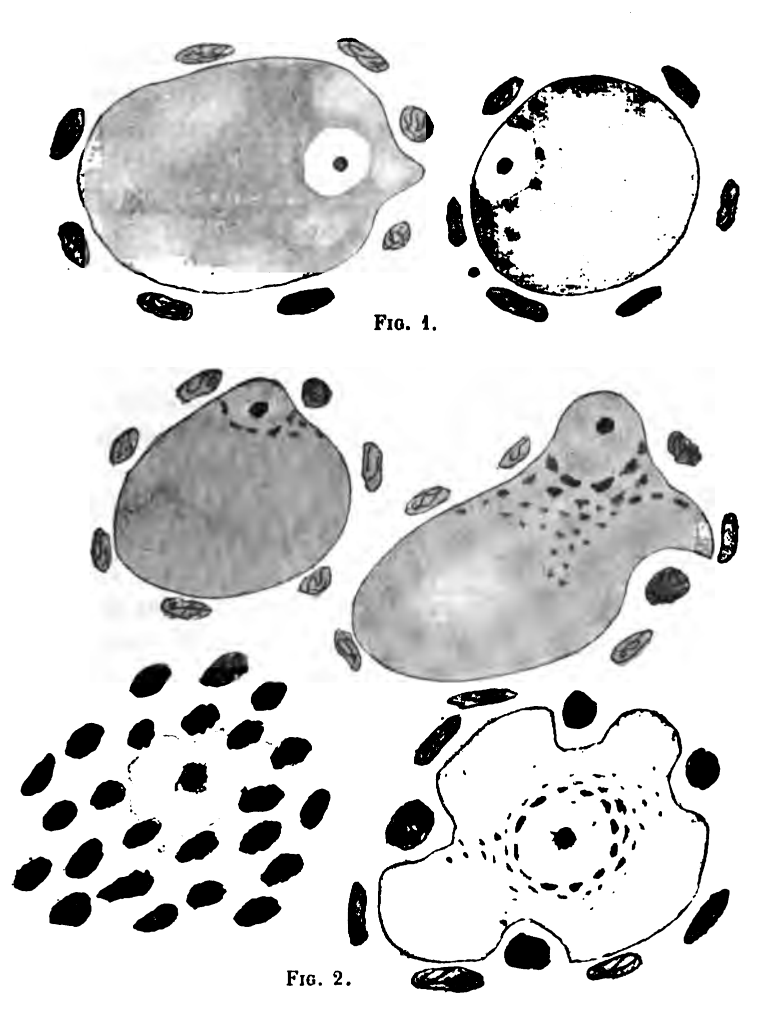
Dans un cas de cirrhose de Laënnec[1], à l'autopsie duquel on trouva une *péritonite chronique* sans qu'il fût possible d'y découvrir des tubercules, les ganglions semi-lunaires, un peu augmentés de volume, à enveloppe fibreuse épaissie, à vaisseaux un peu dilatés, à travées conjonctives épaissies, à cellules nerveuses pigmentées, ont la plupart de leurs cellules nerveuses pâles, mais à granulations généralement perceptibles.

Les autres cellules nerveuses sont globuleuses avec noyau périphérique; leur protoplasma est en chromatolyse, en achromatose ou plus ou moins détruit. Par places, on remarque des cellules multinucléées.

Dans un cas de *péritonite tuberculeuse*[2], les ganglions solaires sont envahis par de petites cellules rondes; elles prédominent près des masses ganglionnaires lymphatiques caséifiées.

Auprès du pus tuberculeux, les cellules nerveuses plongées au milieu d'amas de cellules à noyaux allongés qui sont des cellules endothéliales désorientées et transformées, mêlées à des cellules conjonctives, sont profondément altérées. Toutes sont globuleuses et en chromatolyse; les unes, avec un noyau central coloré à ce point que le nu-

1. *Loc. cit.*, obs. XXVIII.
2. *Loc. cit.*, obs. XXIX.



Lésions solaires dans les péritonites humaines par perforation.
(Leitz. oc. II. Obj. imm. 1/12.)

1. Péritonite suraiguë à la 40e heure après une perforation duodénale.
Les cellules nerveuses, augmentées de volume, en chromatolyse, et vacuolisées, ont leur noyau périphérique. La neuronophagie n'a pas eu le temps de s'établir.

2. Péritonite aiguë au 5e jour après une perforation appendiculaire.
Les cellules nerveuses, en chromatolyse, vacuolisées et crénelées, ont souvent leur noyau périphérique. Les neuronophages, très nombreux, font, en certains points, presque disparaitre les cellules nerveuses. Les éléments mésodermiques ont eu le temps de réagir.

cléole n'y est plus visible et que le protoplasma est plus pâle que le noyau ; les autres, à noyau périphérique déformé, ovale ou étoilé ; d'autres enfin, en chromatolyse et karyolyse. Loin du pus, la plupart des cellules nerveuses sont encore altérées, mais légèrement ; leur protoplasma est poussiéreux, leur noyau périphérique ; elles sont en neuronophagie. Mais, à côté des cellules touchées, il en est qui sont absolument normales. Toutes ces cellules nerveuses, aussi bien les normales que les pathologiques, ont extrêmement peu de pigment.

La moelle, au niveau du renflement lombaire, et l'écorce, au niveau du lobule paracentral, examinées au Nissl, n'ont montré aucune altération notable des grandes cellules radiculaires ou des grandes cellules pyramidales.

Ainsi, dans les péritonites, les lésions du système nerveux sont, avant tout, locales[1]. Dans les formes suraiguës et aiguës elles ne touchent que l'élément noble. Dans les formes suraiguës ou chroniques, la réaction du tissu de soutien devient de plus en plus prépondérante.

B. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Le point qu'il s'agissait d'élucider était de savoir si les lésions du plexus solaire, constatées dans les péritonites, résultaient d'une réaction à une inflammation locale ou étaient sous la dépendance d'une intoxication générale de l'organisme.

Pour savoir si cette deuxième hypothèse était plausible, nous avons eu recours à des intoxications générales. Ces intoxications, en même temps qu'elles contribuent à l'étude des péritonites, permettent de se rendre compte d'un des mécanismes les plus généraux des toxi-infections sur le plexus.

D'autre part, pour connaître si, dans les péritonites, le

1. Nous n'ignorons pas qu'on a décrit des lésions des cellules nerveuses de l'écorce cérébrale dans les péritonites, mais ces lésions, qui ne sont pas constantes, ne sont pas liées à la réaction péritonéale, mais à la toxi-infection générale, toxémie ou septicémie, qui l'accompagne.

plexus solaire réagit à une irritation locale, nous avons institué une autre série d'expériences où nous avons agi localement sur le plexus par des agents mécaniques, physiques, chimiques et microbiens.

1° *Intoxications générales.*

Le nombre des observations d'altérations cellulaires, constatées par la méthode de Nissl dans les intoxications les plus diverses, est considérable.

Il n'est, pour ainsi dire, pas de neurologiste qui n'ait décrit des modifications des cellules de l'écorce ou de la moelle sous l'influence d'un poison quelconque; mais ces travaux multiples n'ont porté que sur les cellules du système cérébro-spinal et les réactions des cellules sympathiques ont été négligées.

Nous ne connaissons guère que Mosse qui tout dernièrement a décrit les altérations qu'il a observées chez des lapins intoxiqués par le *plomb*.

L'intoxication était produite par injection sous-cutanée de triéthylacétate de plomb[1]. Les ganglions semi-lunaires, fixés au sublimé, étaient colorés à l'hématoxyline, aux couleurs d'aniline ou imprégnés à l'argent. Dans ces conditions, Mosse a observé des lésions qui prédominaient dans les grandes cellules nerveuses. Ces cellules avaient une couleur uniforme ou leur substance chromatique formait une masse opaque en forme de croissant.

Mosse n'a pas retrouvé ces altérations chez des lapins rendus diarrhéiques par l'essence de fenouil ou des infusions de séné. Par contre, des substances capables de produire de violentes contractions intestinales, telles que le sulfate de berbérine en injection sous-cutanée, provoquent les mêmes lésions. Aussi Mosse pense-t-il que les lésions qu'il a observées sont la cause de la colique saturnine, car l'ablation des ganglions solaires détermine des accidents analogues.

A la même époque, nous poursuivions des études parallèles chez des chiens intoxiqués par des injections intra-

1. Mosse, *Soc. de méd. int. de Berlin*, 17 fév. 1902.

péritonéales de 3 centimètres cubes de solution aqueuse à 5/100 d'acétate neutre de plomb.

Dans une *première expérience*[1], où l'intoxication fut caractérisée par la pâleur des gencives, la diarrhée et la douleur épigastrique, on trouva à l'autopsie les ganglions semi-lunaires gros et pâles. A l'hématoxyline-éosine, les cellules conjonctives apparaissaient augmentées de nombre, surtout autour des vaisseaux, et l'on distinguait des travées conjonctives néo-formées. Au Nissl, les cellules nerveuses avaient leurs granulations chromatiques nettes, mais leur protoplasma contenait de nombreuses vacuoles, leurs bords étaient échancrés par des cellules rondes, leur noyau, parfois à deux nucléoles, était presque constamment périphérique (fig. 3).

Dans une *seconde expérience*[2], caractérisée par la même symptomatologie, on constata les mêmes altérations des ganglions solaires : l'augmentation de nombre et d'épaisseur des travées conjonctives, la vacuolisation et la neuronophagie des cellules nerveuses avec migration périphérique du noyau.

A côté de l'intoxication par un poison minéral, nous avons produit des intoxications par un *poison microbien.*

Quelques auteurs ont déjà noté l'influence de ces poisons sur le système abdominal.

Teissier et Guinard[3], en injectant dans la jugulaire ou la veine mésentérique des poisons fraîchement préparés provenant de cultures récentes de pneumobacillus bovis d'Arloing, ont produit la mort au bout de 4, 10, 48 heures avec congestion intense du système abdominal, avec sang noir brillant et coagulé, hémorrhagie gastro-intestinale résultant de l'action vaso-dilatatrice de la pneumobacilline..

Le Calvé[4], par des injections sous-cutanées de 0gr,01 d'indol chez le lapin, a produit des œdèmes et des hémorrhagies de la moelle.

1. Laignel-Lavastine, *loc. cit.*, exp. XXII.
2. Laignel-Lavastine, *loc. cit.*, exp. XXIII.
3. Teissier et Guinard, *Soc. de Biol.*, 1897, 13 fév., p. 158.
4. Le Calvé, *Arch. gén. de méd.*, 1902, mai.

Il eût été intéressant d'étudier, dans ces différents cas, les ganglions solaires.

Nous avons fait cette étude avec une toxine facile à manier et dont les lésions produites sur le système nerveux cérébro-spinal sont depuis longtemps étudiées[1] : la *toxine diphtérique*.

Dans deux expériences, les chiens ont été sacrifiés du 10e au 15e jour.

Dans une première expérience[2], les ganglions semi-lunaires, plus pâles que normalement, ont l'apparence de frai de grenouille. A l'hématoxyline-éosine l'enveloppe fibreuse apparaît épaissie; de petites cellules rondes, disséminées, prédominent sous l'enveloppe fibreuse, dans les travées conjonctives et autour des vaisseaux où elles forment des nodules. Au Nissl, les cellules nerveuses en hyperchromie présentent des pointes très colorées. De formes très variables, échancrées par la neuronophagie, elles sont en croissant, en étoile, en biscuit; leur protoplasma contient des vacuoles; dans l'intervalle des vacuoles, les grains sont visibles.

Dans une seconde expérience[3], les ganglions semi-lunaires, pâles, ont une infiltration de petites cellules rondes dans les travées conjonctives, autour des vaisseaux et des cellules nerveuses; il en résulte une accentuation de la lobulation avec isolement plus net des noyaux ganglionnaires, traînées violettes soulignant les espaces périvasculaires, nodules néo-cellulaires autour des cellules nerveuses.

Au Nissl, les cellules nerveuses apparaissent en hyperchromie, avec ou chromatolyse centrale, ou vacuoles grandes ou nombreuses, et noyau coloré, très souvent périphérique, à ce point qu'il fait hernie hors de la cellule.

2° *Lésions locales.*

Dans une seconde série d'expériences, nous avons agi localement sur le plexus solaire.

Dans une première expérience[4], cinq jours après cauté-

1. V. Babonneix, *Thèse* de Paris, 1904.
2. Laignel-Lavastine, *loc. cit.*, exp. XXIV.
3. *Id.*, exp. XXV.
4. *Id.*, exp. XXIX.

risation au *fer rouge* du ganglion semi-lunaire gauche, on constate les lésions suivantes.

Le ganglion est ecchymosé. Des pertes de substance causées par le traumatisme et remplies de cellules rondes et d'hématies partent des traînées envahissant les travées conjonctives qui augmentent d'épaisseur et de volume. Au Nissl, les préparations, beaucoup plus colorées que celles du ganglion semi-lunaire droit, quoiqu'elles aient même épaisseur et aient séjourné le même temps dans les différents réactifs, montrent, dans les travées de nouvelle formation où dominent les mononucléaires, de longues fibres conjonctives qui forment comme des tourbillons. Les cellules des capsules endothéliales envahies par des cellules rondes, sont désorientées et proliférées. Les cellules nerveuses sont en général d'autant moins altérées qu'elles sont plus loin des points traumatisés, mais à côté même de ces points on en trouve quelques-unes de normales. Les unes sont normales, les autres sont neuronophagées; parmi celles-ci les unes ont des vacuoles, d'autres sont en achromatose, d'autres en chromatolyse centrale; la plupart ont leur noyau périphérique; les plus malades, noyées au milieu des cellules rondes, sont réduites à leur nucléole et à 1 ou 2 grains chromatiques (fig. 4).

Dans une seconde expérience[1], neuf jours après badigeonnage à l'*essence de térébenthine* du ganglion semi-lunaire gauche, on constate une réaction inflammatoire interstitielle dans les régions corticales du ganglion.

L'enveloppe fibreuse, extraordinairement épaissie, est envahie par des cellules rondes, infiltrées ou en nodules, qui se répandent en dehors, dans le tissu cellulo-graisseux et en dedans dans les travées conjonctives et autour des cellules nerveuses. Les vaisseaux sont très dilatés. Dans le tissu cellulaire, les mailles cellulo-graisseuses sont bourrées de petites cellules.

Dans la substance corticale du ganglion, inégalement touchée selon les points qu'on examine, les cellules rondes,

1. LAIGNEL-LAVASTINE, exp. XXX.

Fig. 3. — Intoxication chronique par le plomb.

Les cellules nerveuses, vacuolisées, à noyau périphérique, sont échancrées par des cellules rondes dont le nombre est augmenté.

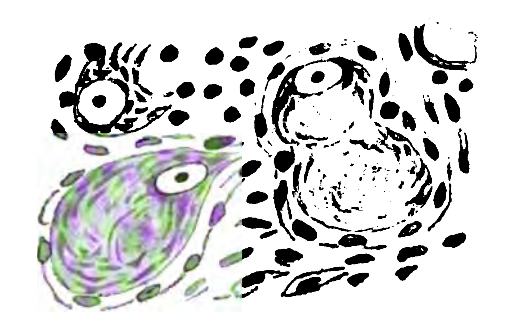


Fig. 3.

Fig. 4. — Réaction inflammatoire causée par une pointe de platine chauffée au rouge.

A gauche et en haut : région voisine du point traumatisé. A droite et en bas : cellule nerveuse normale.

A mesure que l'on examine la préparation de haut en bas et de gauche à droite, les lésions deviennent moins marquées.

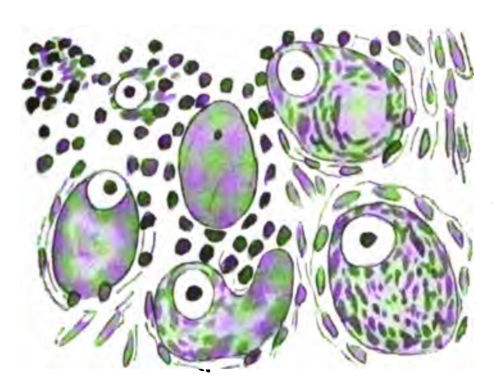


Fig. 4.

Fig. 5. — Badigeonnage du ganglion semi-lunaire à l'essence de térébenthine.

A gauche et en haut : tissu cellulaire et enveloppe fibreuse.

La réaction inflammatoire interstitielle est visible dans les régions corticales du ganglion.

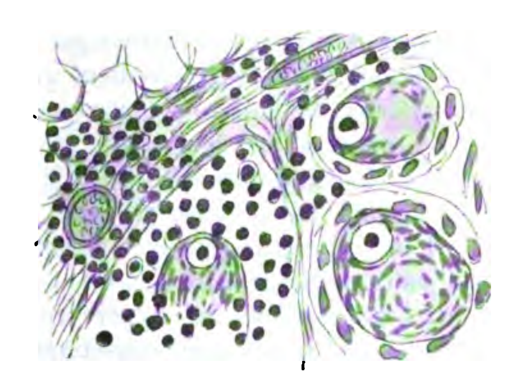


Fig. 5.

Lésions solaires expérimentales chez le chien. (Leitz. oc. II. Obj. imm. 1/12.)

qui ont envahi la région comprise au-dessous de la capsule fibreuse, qui infiltrent les gaines lymphatiques périvasculaires et envahissent les capsules endothéliales des cellules nerveuses, forment par places des nodules infectieux. Même au niveau de ces nodules infectieux, les cellules nerveuses résistent. Elles réagissent seulement par une hyperchromie légère surtout visible au niveau de leur noyau (fig. 5).

Connaissant les modes de réaction du plexus solaire aux intoxications générales et aux irritations locales, il pouvait devenir plus facile d'interpréter ses lésions dans les péritonites expérimentales.

3° *Péritonites expérimentales.*

Dans dix cas de péritonites produites chez le chien avec des microbes divers, nous avons obtenu les résultats suivants :

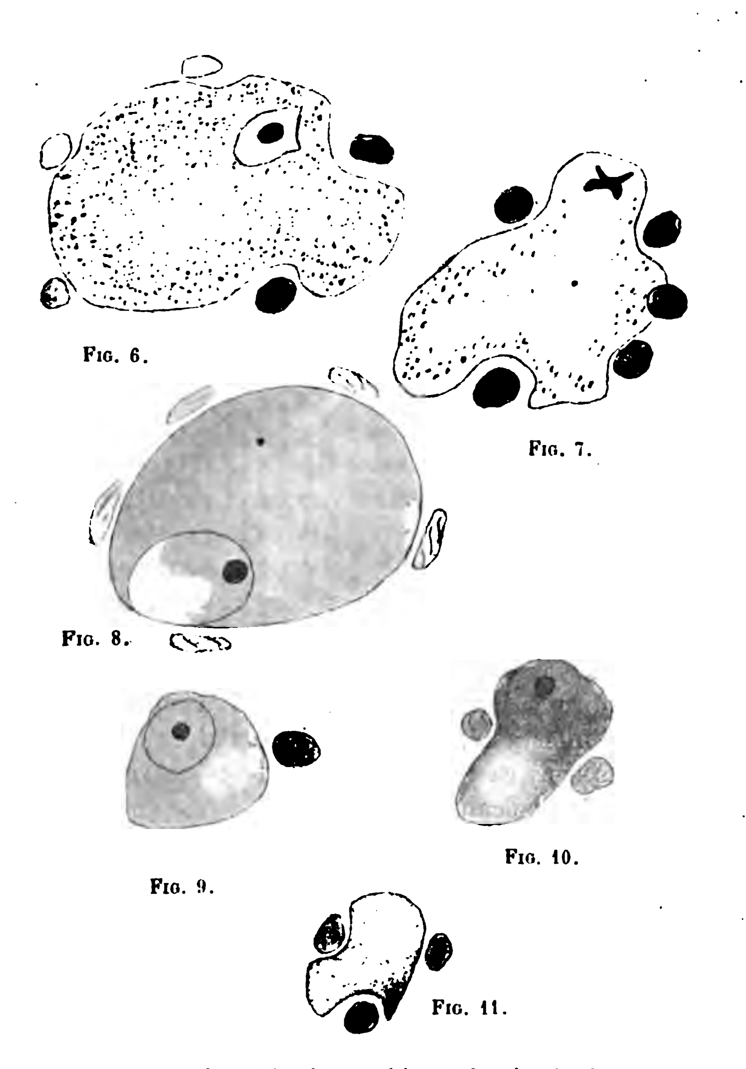
Dans un cas de *péritonite suraiguë à streptocoques et coli-bacilles terminé par la mort en 48 heures*[1], on trouve des ganglions solaires rouge violet, entourés de tissu hypérémié. Les vaisseaux sont très dilatés; on voit des cellules rondes au niveau et dans l'intérieur des capsules endothéliales.

Les cellules nerveuses ont, au Nissl, des lésions intenses et généralisées (fig. 6, 7, 8, 9, 10 et 11).

Les grandes sont toutes globuleuses, et à noyau périphérique; les unes, échancrées par des neuronophages, ont leur protoplasma singulièrement granuleux, très finement poussiéreux; les autres, plus profondément neuronophagées, en achromatose, ont leur noyau fondu dans le protoplasma et le nucléole en forme d'étoile; d'autres enfin sont, selon le type bien individualisé par MM. Gilbert Ballet et Maurice Faure, globuleuses, avec chromatolyse totale et noyau périphérique (fig. 8).

Les petites sont en hyperchromie et neuronophagie. Leur noyau est presque constamment périphérique; leur protoplasma contient souvent des vacuoles.

1. Laignel-Lavastine, exp. XXVIII.



Lésions solaires dans les péritonites expérimentales chez le chien : Péritonite suraiguë à streptocoques et coli-bacilles. (Leitz, oc. II. Obj. imm. 1/12.)

Fig. 6, 7, 8. — Grandes cellules solaires.
Fig. 9, 10 et 11. — Petites cellules solaires à différents degrés d'altérations aiguës.

Dans un cas analogue au précédent, de *péritonite à colibacilles et streptocoques* [1], mais dans lequel la *mort ne survint que le 3e jour*, les ganglions solaires présentent une infiltration plus abondante de petites cellules rondes; les capsules endothéliales, envahies, ont perdu, dans la majorité des endroits, toute individualité, et les cellules nerveuses semblent semées au milieu des cellules rondes. Ces cellules rondes sont très souvent en contact avec les cellules nerveuses. Les cellules nerveuses ont, au Nissl, un protoplasma dont les grains indistincts le sont pour des raisons contraires, dans les différentes parties : à la périphérie par hyperchromie, au centre dans les régions périnucléaires par hypo ou même achromie. Les noyaux ne paraissent pas atteints.

Dans trois cas de *péritonite aiguë où l'autopsie fut faite le 4e jour* [2] les lésions interstitielles, à part quelques nuances, sont semblables. Les vaisseaux sont très dilatés; il existe une infiltration de petites cellules rondes autour des ganglions, et dans les ganglions, surtout sous l'enveloppe fibreuse, dans les travées conjonctives, autour des vaisseaux et dans les espaces compris entre les capsules endothéliales des cellules nerveuses. Les capsules endothéliales sont normales. Par place, l'infiltration cellulaire forme des nodules infectieux, surtout périvasculaires [3].

Dans ces trois cas, l'aspect des cellules nerveuses varie suivant le microbe causal.

Alors que dans la *péritonite à streptocoques* [4] les cellules nerveuses, à grains nets, à noyaux clairs et nets, ne présentent que quelques rares vacuoles, dans la *péritonite à pneumocoques* [5] on trouve les grandes cellules nerveuses à noyau teinté, mal limité, à protoplasma souvent vacuolaire ou en chromatolyse centrale et les petites cellules en hyperchromie, paraissant plus malades que les grandes; enfin dans la *péritonite à bacilles d'Eberth* [6], qui diffère des pré-

1. Laignel-Lavastine, exp. XXVI.
2. *Id.*, exp. XXIII, XXXIII, XXXIV.
3. *Id.*, exp. XXXII.
4. *Id.*, exp. XXXIII.
5. *Id.*, exp. XXXII.
6. *Id.*, exp. XXXIV.

cédentes parce qu'elle est restée localisée, on constate, qu'alors que les cellules nerveuses des régions profondes du ganglion sont normales, les cellules de la corticalité sont en hyperchromie, souvent à grains nets, avec des vacuoles.

Le noyau, presque constamment périphérique, a souvent deux nucléoles. A côté de cellules nerveuses, d'ailleurs souvent normales, sont des bacilles d'Eberth.

Dans quatre cas de péritonites subaiguës[1], l'examen des ganglions solaires, fait du 10e au 20e jour après l'infection, montre des altérations parallèles. A l'hématoxyline-éosine, on constate une périvascularite intense; des traînées de cellules rondes soulignent jusqu'aux capillaires; les nodules infectieux sont nombreux autour des gros vaisseaux et sous l'enveloppe fibreuse. Par endroits les petites cellules rondes entourent les cellules nerveuses sans les altérer.

Dans un cas[2] examiné au 21e jour de l'infection, les nodules infectieux périvasculaires étaient surtout formés de cellules fusiformes, indices d'un processus tendant à la chronicité. Au Nissl, on trouve des altérations d'autant moins accentuées que le processus a duré plus longtemps.

Dans un cas de *péritonite à streptocoques* examiné le 10e jour[3], les cellules nerveuses sont en hyperchromie, souvent vacuolisées, avec noyau périphérique.

Dans un cas de *péritonite à coli-bacilles* examiné le 14e jour[4], les cellules nerveuses ont de la raréfaction des grains chromatiques et de la tendance à l'achromatose centrale; elles ont de rares vacuoles; quelques noyaux sont surcolorés et à limites diffuses.

Dans un cas de *péritonite à bacilles d'Eberth* examiné le 19e jour[5], les cellules nerveuses sont presque toutes normales. La capsule, les grains chromatiques, le noyau sont très nets, mais souvent le noyau est un peu périphérique et le protoplasma a parfois tendance à des vacuolisations centrales.

Enfin dans un cas de *péritonite à coli-bacilles* examiné le

1. Laignel-Lavastine, exp. XXVII, XXXI, XXXV et XXXVI.
2. *Id.*, exp. XXXVI.
3. *Id.*, exp. XXVII.
4. *Id.*, exp. XXXI.
5. *Id.*, exp. XXXV.

21e jour[1], les cellules nerveuses sont normales : capsule, grains chromatiques, noyaux sont très nets. Tout au plus ces derniers sont-ils assez souvent périphériques.

Dans tous ces cas de péritonites, l'examen de la moelle et de l'écorce cérébrale n'y a montré aucune lésion appréciable.

De ces deux séries de faits, expériences d'intoxication générale, expériences d'irritation locale, nous pouvons conclure que le plexus solaire réagit toujours selon les mêmes lois : aux processus aigus répondent les lésions parenchymateuses; aux processus plus lents, les réactions interstitielles.

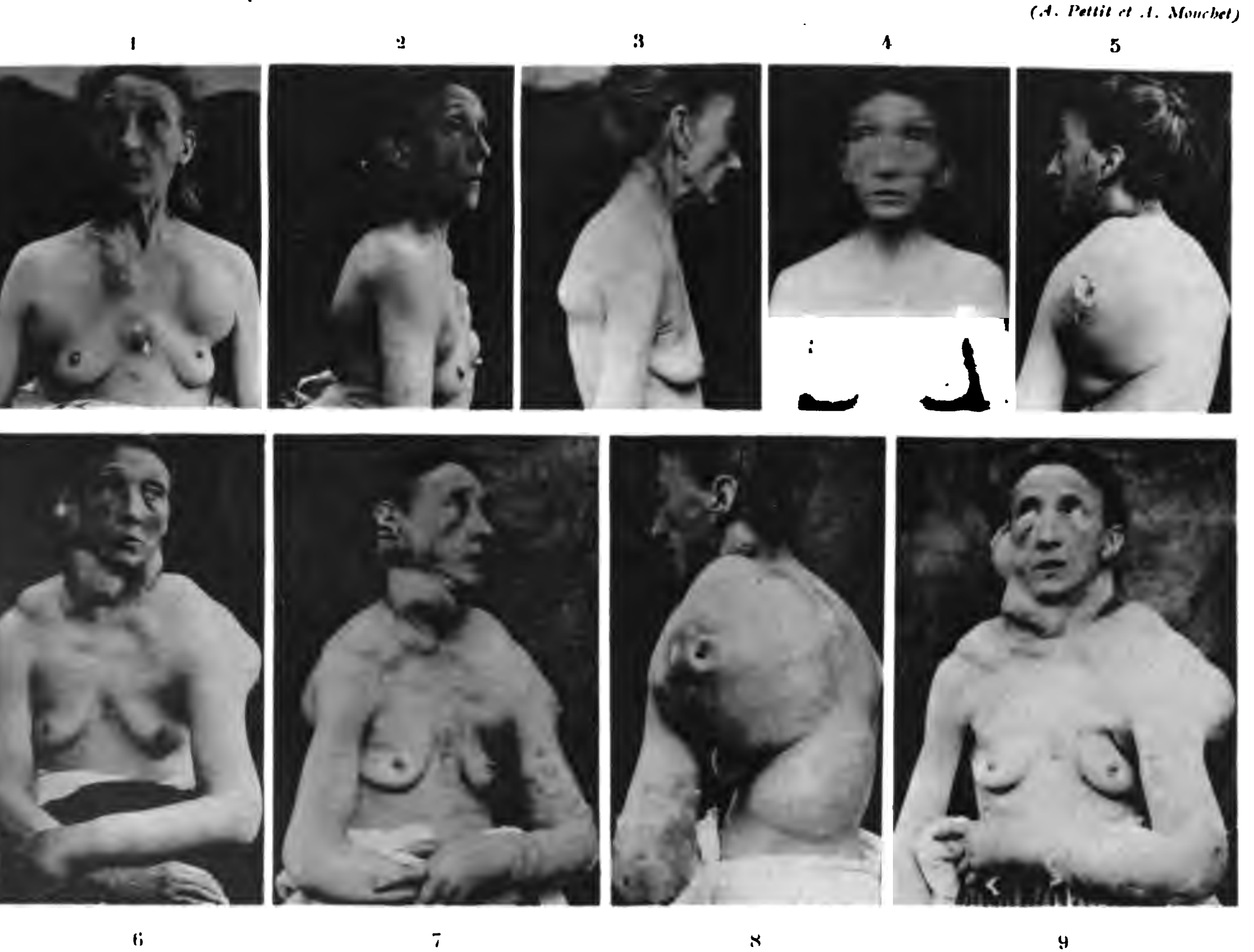
Dans les péritonites expérimentales, les altérations du plexus solaire sont des lésions bien plus d'irritation locale que d'intoxication; les centres nerveux supérieurs sont intacts.

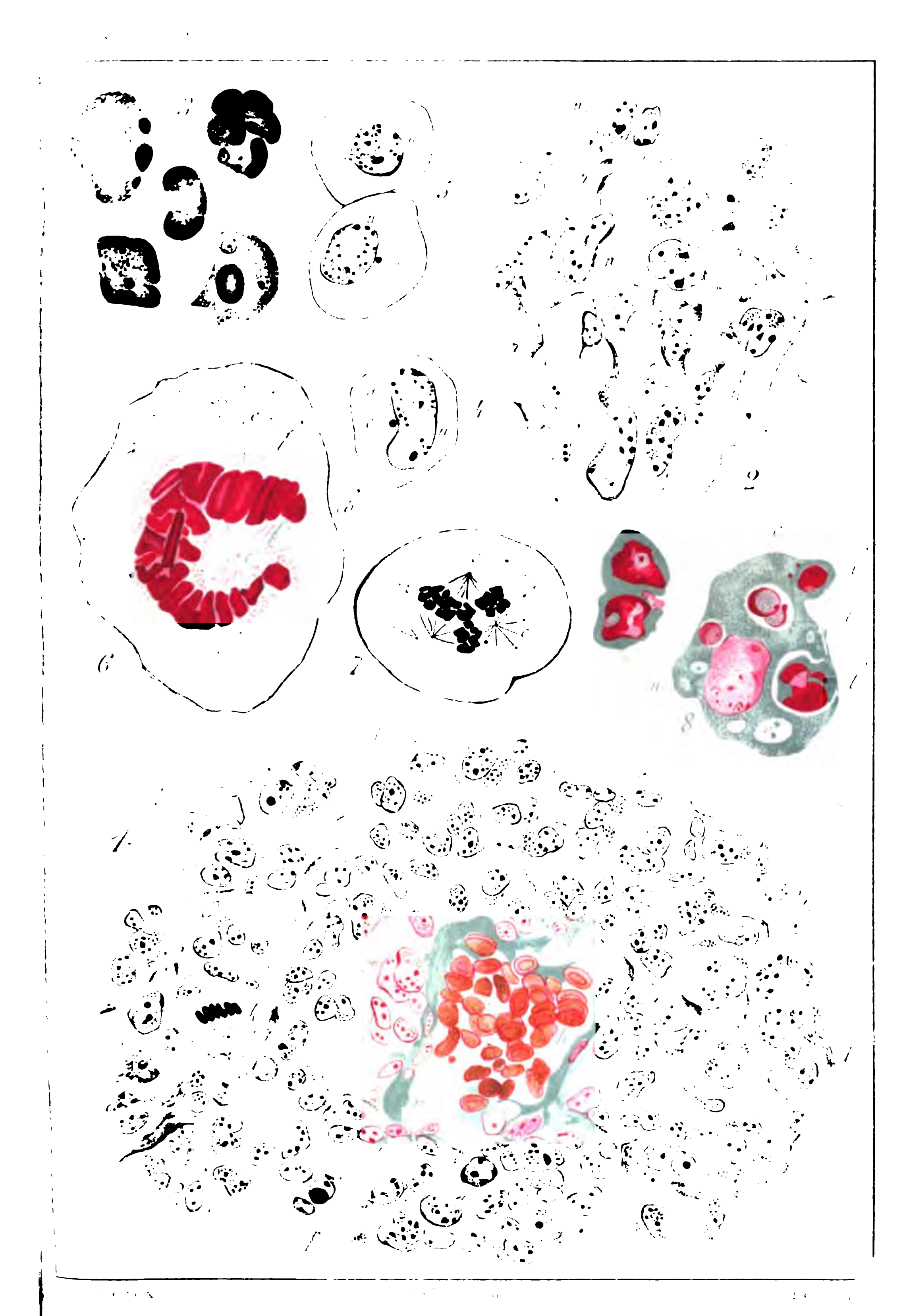
A l'aide de ces expériences, nos quatre cas cliniques de péritonite s'interprètent facilement. Dans la forme suraiguë il n'y a que des altérations parenchymateuses; dans la forme aiguë, les altérations parenchymateuses appellent la neuronophagie, dans la forme chronique règne la réaction conjonctive.

Il en est du plexus solaire dans les péritonites comme de l'écorce cérébrale dans les méningites; c'est la réaction de l'élément nerveux qui gouverne la clinique.

1. Laignel-Lavastine, exp. XXXVI.

(A. Pettit et A. Mouchet)





V

SUR UN LYMPHADÉNOME A ÉVOLUTION IRRÉGULIÈRE

PAR

MM. Auguste PETTIT et Albert MOUCHET

(PLANCHES III ET IV)

(TRAVAIL DU SERVICE DE M. LE PROFESSEUR LE DENTU)

Ces pages sont consacrées à l'étude clinique et anatomo-pathologique d'un cas de lymphadénome, dont l'évolution a été caractérisée par une succession de phases tranchées de régression et de progression. Bien que rares, de tels faits ne sont pas inconnus cependant et on en trouvera des exemples dans quelques travaux récents [1].

Notre intention n'est, d'ailleurs, pas de reprendre l'étude des lymphadénomes tant de fois déjà esquissée et récemment encore exposée très complètement par C. Sternberg [2]; notre contribution personnelle à ce sujet se bornera à la relation [3], aussi complète que possible, des constatations que nous avons faites à propos d'une malade du service de notre maître, M. le professeur A. Le Dentu.

I. — HISTOIRE CLINIQUE

Mlle N..., 59 ans, vient consulter à l'hôpital Necker, le 4 février 1902, pour une tumeur de la région sternale.

1. Voir notamment : H. KAPOSI, *Beiträge zur klinischen Chirurgie*, XXX, 139, 1901.
2. *Centralblatt für die Grenzgebiete der Medicin und Chirurgie*, II, 1899,
3. Voir, à ce propos, la discussion relative aux rétrocessions des tumeurs (*Bull. de la Soc. de chir.*, p. 874 et suiv., 1904).

Cette *tumeur*, arrondie, du volume d'une grosse mandarine, est plaquée, pour ainsi dire, au *devant de la partie inférieure du sternum*, exactement au-dessus de la base de l'appendice xiphoïde. Elle est de consistance ferme, conservant cependant une certaine élasticité. Pas de changement de coloration des téguments qui restent mobiles à la surface de la tumeur. Celle-ci, bien limitée de toutes parts, excepté sur les parties latérales où sa circonférence est moins saillante, adhère entièrement au squelette sternal; elle ne dépasse pas notablement les bords latéraux de cet os. Elle ne paraît pas présenter de prolongement profond, pas davantage d'envahissement ganglionnaire dans les territoires lymphatiques voisins.

Le diagnostic n'est pas posé d'une façon précise; il oscille entre tuberculose, syphilis ou tumeur, bien que notre maître, M. le professeur Le Dentu, penche davantage pour cette dernière hypothèse.

L'augmentation de volume très rapide de la néoformation, qui recouvre vers le 16 février toute la moitié inférieure du sternum, nous engage à essayer le traitement ioduré, et du 16 au 27 février, notre malade prend 2 gr. 50 d'iodure de potassium par jour.

La tumeur n'en continue pas moins à grossir; sa consistance devient plus molle, presque fluctuante partout; sa surface se hérisse de bosselures saillantes. Les ganglions de l'aisselle droite, jusque-là intacts, acquièrent un volume notable; on sent tout un chapelet de ganglions mobiles; un inférieur, assez ferme, est gros comme une noix.

Dans les derniers jours de février, la malade, qui est peu docile et qui n'est pas hospitalisée — elle vient seulement nous voir tous les 2 ou 3 jours, — se refuse à continuer le traitement ioduré.

Elle ne revient se montrer à nous que le 9 mars et nous constatons une amélioration « fantastique » de l'état local. *La tumeur présternale a disparu complètement;* il n'en reste comme trace qu'une légère inégalité de la surface du sternum. Quant aux ganglions de l'aisselle, deux seulement sont sensibles, atteignant à peine le volume d'un petit pois.

Dans les derniers jours du mois de mars, des phénomènes nouveaux apparaissent et voici ce que nous notons le 2 avril 1902 :

Au devant du sternum, au niveau de la tumeur primitive, juste au-dessus de la base de l'appendice xiphoïde et tout contre le bord sternal gauche, il existe une nodosité du volume d'une noisette. Les 5e *cartilages costaux droit et gauche* sont très augmentés de volume depuis le bord sternal jusqu'à 4 centimètres environ en dehors. La *moitié interne de la clavicule droite* est doublée de volume. La peau qui la recouvre à ce niveau est richement vascularisée. On sent dans le creux sus-claviculaire un ganglion arrondi, dur, derrière le bord postérieur du muscle sterno-mastoïdien. Dans la *région axillaire droite*, les *ganglions* sont augmentés de volume à nouveau; dans l'*aisselle gauche*, une masse polyganglionnaire analogue fait son apparition (pl. III, fig. 1, 2).

La malade est remise au traitement ioduré.

Le 12 avril, toutes les tumeurs ont grossi, les masses ganglionnaires des aisselles droite et gauche atteignent chacune respectivement le volume d'une orange.

La *9e côte droite* au niveau de son angle postérieur, et la *11e côte gauche* au même niveau, sont doublées de volume.

Le 23 avril. Malgré l'emploi du traitement ioduré, on ne note pas de diminution de volume dans les différentes tumeurs : bien au contraire. D'autre part, l'examen approfondi des régions thoracique et abdominale ne permet pas de déceler le moindre néoplasme dont les tumeurs multiples du squelette et des ganglions représenteraient les localisations secondaires. Le toucher vaginal, rendu un peu difficile par la présence de l'hymen, fait sentir un col atrophique, parfaitement sain; le toucher rectal est tout aussi négatif.

Vingt injections quotidiennes de biiodure de mercure, faites concurremment avec l'usage interne de l'iodure de potassium, n'amènent pas le moindre changement favorable dans l'évolution des tumeurs.

Le 20 mai, la tumeur présternale a considérablement augmenté, elle a repris son volume primitif, sa consistance mollasse du début, et, fait nouveau, la peau violacée lui adhère sur toute son étendue. Un fragment de cette tumeur est prélevé sous l'anesthésie locale à la cocaïne pour être soumis à l'examen histologique. Le tissu est assez homogène, ferme, grisâtre, saignant facilement. On suture les deux bords de la brèche ainsi faite dans la tumeur par trois crins de Florence. Réunion *per primam*.

Le 11 juin, la tumeur sternale s'est encore accrue. On note *en dessous du rebord costal gauche*, s'étendant de l'appendice xiphoïde à l'extrémité antérieure du 10e cartilage costal, une grosse *tuméfaction diffuse*, infiltrant la paroi abdominale, et présentant à la surface un grain rouge, inclus dans le derme. A la *surface du sein gauche, 5 à 6 grains* analogues sont disséminés au pourtour du mamelon, semblables en tous points aux grains du squirrhe pustuleux de la mamelle, bien décrit par Velpeau.

Le *2e cartilage costal droit* est doublé de volume.

Enfin les masses ganglionnaires de l'aisselle se sont considérablement accrues, et l'on constate à leur niveau une circulation veineuse exagérée.

Dans les premiers jours de juillet, l'état général commence à être atteint; perte de l'appétit et des forces, amaigrissement notable.

Le volume des différentes tumeurs déjà constatées est encore accru, et de nouvelles tumeurs font leur apparition. Aussi la malade est-elle admise à la salle Lenoir dès le 5 juillet et c'est à son entrée que nous notons minutieusement les détails suivants :

La tumeur présternale présente une hauteur de 15 centimètres sur une largeur de 9 centimètres; elle se compose de deux parties : une, supérieure très saillante (3 centimètres au moins) en avant du plan

sternal, avec peau très indurée, très adhérente et rouge violacé à son niveau; une partie inférieure, plutôt étalée, se continuant insensiblement avec le rebord costal gauche et présentant près de la ligne médiane un grain cutané rouge. La tumeur tout entière adhère solidement au squelette.

Le 2e *cartilage costal gauche* est, comme le droit, le siège d'une tumeur du volume d'une noix.

Les adénites axillaires ont changé d'aspect; les ganglions se sont fusionnés presque complètement en une masse bosselée soulevant le grand pectoral, descendant jusqu'au voisinage du mamelon, repoussant en arrière la paroi postérieure de l'aisselle et empêchant l'adduction complète du bras. Circulation veineuse superficielle très marquée.

Les ganglions sus-claviculaires droits ont encore augmenté de volume; il en existe d'aussi volumineux dans *le creux sus-claviculaire gauche* qui n'en présentait pas lors de notre dernier examen.

Dans *le sein gauche*, sous le mamelon et en dedans de lui, on sent une tumeur, du volume d'un œuf de pigeon, au niveau de laquelle la peau est rouge et adhérente.

Dans *le sein droit*, deux grains rouges, gros comme des pois, sont enchâssés dans le derme.

Enfin deux localisations osseuses nouvelles attirent notre attention : *à la partie moyenne du cubitus gauche*, une tumeur fusiforme du volume d'une noix; et à la *partie moyenne de l'épine de l'omoplate gauche*, une tumeur haute de 4 centimètres, large de 6 centimètres, se perdant insensiblement dans les fosses sus- et sous-épineuses.

A la fin de juillet, l'état général de la malade est très précaire : anorexie complète, insomnie, amaigrissement progressif, dyspnée assez marquée avec phénomènes d'épanchement pleural à droite et râles crépitants au sommet, élévation de température le soir 38°,5, 39°, avec légère rémission matinale.

La pauvre Mlle N... est d'une faiblesse extrême; elle se croit perdue, et « ne voulant pas mourir à l'hôpital », elle rentre précipitamment chez sa belle-sœur. Celle-ci, pleine de prévenance, a profité du séjour à Necker de Mlle N... pour lui faire préparer son caveau ! !

Jusqu'au 31 octobre 1902, soit pendant 3 mois, nous restons sans nouvelles de Mlle N... et nous la croyons bien morte, lorsque à notre grande stupéfaction nous la voyons réapparaître un matin salle Lenoir complètement transformée (pl. III, fig. 3, 4).

Il n'existe pour ainsi dire plus trace des tumeurs multiples si volumineuses que nous avions notées en juillet; un examen très approfondi permet seulement de constater deux petits ganglions dans l'aisselle gauche, quatre ou cinq très petits dans le creux sus-claviculaire du même côté, une *très légère* augmentation de volume de la moitié interne de la clavicule droite avec inégalité de sa surface et de la partie moyenne de l'épine de l'omoplate gauche.

Partout ailleurs, la peau un peu rosée ou très légèrement œdématiée atteste seule le siège primitif des tumeurs actuellement disparues.

L'auscultation permet de déceler dans le poumon droit des signes de tuberculose pulmonaire à la 2e période (râles humides, respiration un peu soufflante). La malade raconte que vers le milieu d'août elle a craché une notable quantité de sang, « de quoi remplir trois grands mouchoirs de campagne »; l'abondance de cette hémoptysie nous a d'ailleurs été confirmée plus tard par le médecin traitant.

L'état général est malgré tout assez satisfaisant; la malade a de l'appétit, dort bien, elle vaque à ses occupations, elle a repris du poids et des forces. Le moral est excellent; maintenant que les tumeurs ont disparu, Mlle N... ne doute pas de sa guérison.

Mais voici qu'elle revient nous voir le 8 février 1903. Son état s'est profondément aggravé; les téguments sont mamelonnés par d'innombrables masses néoplasiques réparties sur le tronc et sur le cou : tumeur de l'omoplate gauche comblant la fosse sous-épineuse, longue de 17 centimètres et large d'autant, prolongée en dehors par une bosselure presque indépendante, du volume d'une mandarine; tumeur sous-cutanée, étalée sur la face postérieure des apophyses épineuses de la 7e à la 10e; tumeurs ganglionnaires multiples du cou depuis l'extrémité inférieure de la glande parotide jusqu'au bord postérieur de la clavicule, dans les régions carotidienne et sus-claviculaire, certaines atteignant le volume d'une mandarine. Toutes ces tumeurs sont fermes, assez rénitentes encore au cou, mais non au niveau des os, où elles sont presque dures.

Une des tumeurs ganglionnaires du cou est extirpée et soumise à l'examen histologique.

Mlle N... vient nous voir assez régulièrement et nous notons chaque fois les progrès des différentes tumeurs. Ce sont surtout celles du côté droit du cou et de l'omoplate gauche qui atteignent un développement rapidement considérable.

Les ganglions mastoïdiens et carotidiens supérieurs droits déforment complètement le côté correspondant du cou, ils dédoublent presque le lobule de l'oreille et repoussent en dehors le pavillon. Au niveau des masses ganglionnaires les plus saillantes, la peau est légèrement adhérente et fortement vascularisée, d'où une coloration violacée en quelques endroits (pl. III, fig. 5).

Quant à la tumeur de l'omoplate gauche, elle envahit peu à peu le bord axillaire et la face antérieure de cet os, comblant en grande partie le creux axillaire correspondant et gênant considérablement les mouvements d'extension et d'abduction du bras. La consistance en est un peu molle en haut, rénitente partout ailleurs.

Une nouvelle tumeur est étalée à gauche sur les 7e, 8e, 9e côtes, au niveau de leur angle postérieur.

Un segment de la tumeur scapulaire est extirpé le 4 avril pour être minutieusement examiné au microscope; le stroma de cette tumeur est mou, parsemé de petites cavités renfermant une grande quantité d'élément ramollis, ressemblant presque à du pus épais.

Malgré une suture profonde au catgut et une suture superficielle au crin de Florence, la plaie opératoire ne cicatrise pas, il reste à la place une ulcération d'apparence sarcomateuse qui tend à s'agrandir (pl. III, fig. 6).

On prescrit le traitement arsenical, et on essaie le collargol, mais en vain.

Mai 1903. — Les tumeurs grossissent de plus en plus (pl. III, fig. 7) et dans la première semaine du mois, on voit apparaître un œdème d'apparence éléphantiasique sur le bras d'abord, puis bientôt sur l'avant-bras du côté gauche. Des mouchetures pratiquées avec une lancette sur ce membre œdématié permettent l'écoulement d'un liquide séreux assez abondant, mais l'œdème n'en persiste pas moins, progressivement croissant.

Dans les derniers jours du mois de mai, on note la présence sur le bras, puis sur l'avant-bras en de nombreux endroits de grains cutanés de forme lenticulaire, aplatis, rosés à la périphérie (pl. III, fig. 8 et 9).

Certains de ces grains sont isolés, d'autres sont disposés par groupes de trois ou quatre, surtout sur la face antérieure et le côté externe du coude; on en compte environ 18 ou 20, dont le diamètre s'accroît progressivement sans que le volume devienne plus saillant.

Les tumeurs du cou, surtout à droite, envahissent la face qu'elles déforment.

L'état général s'altère rapidement pendant le mois de juillet et les tumeurs deviennent de plus en plus envahissantes. Le 6 août, Mlle N. . succombe dans la cachexie.

II. — ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A. *Nécropsie.* — La *nécropsie*, pratiquée vingt-quatre heures après la mort, nous a permis de constater le degré d'extension des tumeurs visibles à la surface du corps et la présence de quelques tumeurs analogues dans la cavité abdominale.

La *tumeur de l'omoplate gauche* forme une saillie d'au moins 5 à 6 centimètres sur la surface cutanée voisine; elle offre un diamètre transversal de 39 centimètres, vertical de 30 centimètres environ, Elle est gris rougeâtre à la coupe, extrêmement molle; on trouve çà et là des vestiges de tissu osseux; l'omoplate est complètement désagrégée et méconnaissable au milieu du tissu néoplasique.

La *tumeur médiane postérieure* est adhérente aux lames des 6e et 7e vertèbres dorsales; elle pénètre en partie dans le canal rachidien et adhère sur une petite surface à la dure-mère.

La tumeur ganglionnaire du côté droit du cou adhère en bas au plastron sterno-costal, surtout au sternum; elle adhère également à l'extrémité interne de la clavicule et à l'articulation cléido-sternale.

La *tumeur costale inférieure gauche* forme une saillie très considérable dans la région lombaire; elle fait pour ainsi dire hernie dans l'intérieur de l'abdomen, ne laissant entre elle et la face latérale gauche des corps vertébraux lombaires qu'une sorte de gouttière, large de 4 centimètres où se loge le rein gauche assez mobile.

Au-dessus du pôle supérieur du rein, la tumeur se prolonge jusque sur la face gauche de la 10e vertèbre dorsale, sous le diaphragme. Elle est incrustée pour ainsi dire dans le tissu spongieux de cette vertèbre; à la coupe, on voit que la 9e côte est complètement englobée et méconnaissable dans la tumeur.

Sur la *paroi abdominale*, nous notons la présence d'une tumeur de formation probablement récente, — en tous cas, nous ne l'avions pas remarquée jusque-là, — tumeur acuminée, haute de 2 à 3 centimètres, large de 15 millimètres.

La tumeur initiale présternale inférieure, celle pour laquelle la malade était venue nous consulter une première fois, a complètement disparu; il existe seulement à son niveau une peau cicatricielle.

Le *bras et l'avant-bras gauche sont criblés de tumeurs*, — une cinquantaine environ, — dont trois ou quatre confluentes et ulcérées sur la face externe du condyle externe de l'humérus. Les plus petites ont la superficie d'une pièce de 50 centimes; les plus grandes, celle d'une pièce de 5 francs. Toutes sont fermes au toucher, aplaties, faisant au-dessus du tégument voisin une saillie d'environ 3 à 4 millimètres. Elles ont une forme générale arrondie. Notons encore un œdème considérable de ce bras et de cet avant-bras gauches.

Dans les deux plèvres, il y a une notable quantité de liquide, surtout à droite. Le poumon droit présente en avant des adhérences très solides avec le squelette thoracique ; il est entièrement farci, surtout au sommet, de granulations tuberculeuses; la coupe est celle d'un tissu aréolaire dans toute la zone adhérente au thorax sur une étendue égale à celle de la paume de la main. Œdème très marqué surtout à la base.

Le poumon gauche présente seulement quelques adhérences légères avec la paroi; il est très congestionné dans son ensemble ; on note au sommet des cicatrices de tubercules guéris.

Le cœur pèse 200 grammes; pas de liquide dans le péricarde.

Le foie, du poids de 1340 grammes, est un peu congestionné et offre, sur le bord postérieur de son lobe droit, la présence d'un kyste hydatique guéri du volume d'une mandarine, d'un poids de 85 grammes et d'un aspect mastic à la coupe. La paroi de ce kyste mesure 1-2 millimètres d'épaisseur; elle est presque entièrement crétacée.

La rate et le pancréas, qui pèsent chacun 70 grammes, ne présentent rien de spécial.

Le rein droit est abaissé; son poids est de 150 grammes comme celui du rein gauche. Ni l'un ni l'autre n'offrent de caractère particulier à la coupe; la capsule fibreuse se laisse aisément décortiquer.

Les ganglions mésentériques sont un peu augmentés de volume; les ganglions paracæcaux le sont davantage. Il en est de même des ganglions pré-aortiques.

L'utérus est atrophié; un peu au dessous de la corne droite, sur la face postérieure, il existe un fibrome sous-péritonéal, du volume d'une noisette. Dans la cavité du corps, on remarque quelques productions polypeuses.

Les seuls noyaux de généralisation trouvés à l'autopsie sont représentés par une tumeur du grand épiploon, à peine plus grosse qu'un pois; par deux tumeurs du même volume siégeant dans la capsule adipeuse du rein droit à sa face postérieure, par une dizaine de tumeurs encore plus petites

(du volume d'une tête d'épingle à celui d'une lentille) siégeant dans la même capsule au-dessus de l'extrémité supérieure du rein droit, enfin par 7 à 8 tumeurs analogues dans la capsule adipeuse du rein gauche, surtout à la face postérieure de ce dernier.

B. *Examen histologique.* — Les examens ont porté sur des pièces prélevées sur le cadavre ainsi que sur des fragments biopsés; dans ce dernier cas, elles ont été immédiatement fixées dans l'un des mélanges suivants :

1° Alcool à 90° ;
2° Bichromate de potasse à 1/1000;
3° Liquide de Zenker ;
4° Liquide de Lindsay.

Suivant le fixateur employé, divers colorants ont été appliqués sur les coupes obtenues après inclusion à la paraffine : carmin aluné, hématoxyline de Delafield, bleu de toluidine et éosine-orange, vert-lumière, mélange de van Gieson, hématoxyline de Mallory, rouge magenta et safranine, complétés par le mélange de Benda ou celui de R. y Cajal.

En outre, pour la mise en évidence de certains faits de structure, nous avons eu recours aux procédés classiques de pinceautage et de secouage.

Les diverses tumeurs, provenant des biopsies et de la nécropsie, présentent toutes une conformité de structure assez grande pour qu'il soit possible de les réunir en une commune description. Elles sont essentiellement constituées par l'accumulation de cellules d'un aspect sensiblement uniforme, mais elles renferment, en outre, une série d'éléments accessoires : leucocytes, cellules acidophiles, macrophages, tissu réticulé.

a. — Cellules propres.

Dans son ensemble, le tissu néoplasique ((pl. IV), fig. 1) donne, à première vue, l'impression d'une formation sarcomateuse renfermant quelques vaisseaux sanguins à paroi scléreuse, des vaisseaux lymphatiques non cloisonnés, ainsi que quelques travées conjonctives. Tous les intervalles sont remplis de cellules bien caractérisées par leur structure : ce

sont (pl. IV, fig. 4 et 5) des éléments irrégulièrement arrondis, mesurant en moyenne 12 μ de largeur; leur cytoplasma présente à peine une légère condensation périphérique et il se distingue par son aspect hyalin : aucune des teintures signalées précédemment ne permet de le colorer avec intensité; sa structure se résume en une trame lâche très faiblement acidophile, à mailles vides sur les coupes traitées par les procédés usuels; mais, il convient de signaler, dans presque tous ces éléments, la présence d'un centrosome, environné d'une astrosphère remarquable par la grosseur, ainsi que par le petit nombre de ses rayons.

Ce centrosome occupe une position assez constante : il est assez souvent logé dans une encoche du noyau ; ce dernier est toujours relativement volumineux, très nettement limité et remarquablement riche en chromatine; il est le plus souvent globuleux, mais parfois plus ou moins boursouflé ; les karyosomes y sont irréguliers, finement granuleux ou volumineux, souvent assez nombreux pour être presque au contact les uns des autres ; le réseau de linine est, dans certaines cellules, bien apparent; la proportion de suc nucléaire varie sensiblement suivant les cas.

Telle est la constitution des cellules propres à l'état de repos, mais une proportion considérable de celles-ci est en voie de division indirecte.

Un certain nombre de karyokinèses se présentent dans les conditions normales, mais la plupart offrent des anomalies profondes portant sur la chromaticité, la forme et le volume des chromosomes, le nombre et la grandeur des asters, les rapports respectifs des divers éléments constitutifs de la mitose.

a) *Chromaticité.* — Presque tous les chromosomes sont nettement hyperchromatiques ; au contact des teintures nucléaires les plus diverses, ils revêtent une coloration remarquablement intense ainsi qu'un aspect opaque (surtout net avec le rouge magenta et la safranine), que met en évidence la figure 6 de la planche IV.

Les exemples d'hypochromaticité sont, en revanche, exceptionnels.

b) *Chromosomes.* — Les chromosomes présentent des irrégularités manifestes dans leur longueur respective de telle sorte qu'aux divers stades, examinés de face, ils dessinent une série d'échelons inégaux ; en général, ils sont plus courts que normalement, mais ce caractère n'a rien d'absolu ; leur volume est en général inférieur à la moyenne, mais on peut cependant en trouver de gigantesques; lorsqu'un certain nombre de ces chromosomes hypertrophiés se trouvent réunis dans la même cellule, l'ensemble affecte des dimensions considérables (en moyenne 100 μ; voyez notamment la figure 6 de la planche IV) ; il est à remarquer qu'alors la figure karyokinétique est tout entière anormale.

c) *Asters.* — Il résulte de ce qui précède que les asters peuvent présenter des variations de volume étendues; en outre, leur nombre est inconstant; nombre de figures sont tripolaires (fig. 7), quelques-unes sont quadripolaires ; exceptionnellement, nous avons observé cinq asters (deux cas).

d) *Rapports respectifs des divers éléments de la figure karyokinétique.* — L'anomalie la plus fréquente consiste dans l'ordonnancement imparfait des chromosomes, dont un certain nombre remontent le long des filaments achromatiques et qui, même, dépassant le centrosome, gisent au delà des limites du fuseau.

Toutes les aberrations de position du centrosome ont un retentissement sur le groupement des chromosomes; un exemple typique de ce phénomène est fourni par la figure 6 de la planche IV dans laquelle la moitié la moins irrégulière correspond à un siège normal du centrosome, tandis que le déplacement de l'autre centrosome a provoqué un ordonnancement inverse de la chromatine; bien plus, dans certaines figures karyokinétiques où les chromosomes anormalement nombreux et minuscules sont dispersés à peu près dans la totalité de la cellule, il est impossible de mettre en évidence de centrosome ni de fuseau.

b. — *Leucocytes.*

Des leucocytes imprègnent en proportion considérable l'ensemble des masses néoplasiques ; on en observe quel-

ques-uns isolés, mais, en général, ils forment de longs et épais cordons qui cloisonnent le tissu propre de la tumeur; à peu près sans exception, ils appartiennent tous à la catégorie des leucocytes à noyau polymorphe et à granula neutrophiles ; en tous cas, nous n'avons jamais décelé d'acidophiles.

Suivant la région anatomique d'où provient la pièce envisagée, suivant aussi le moment du prélèvement, on constate des aspects divers dans la constitution de ces éléments; ceux-ci peuvent affecter les apparences normales ou, au contraire, être le siège de phénomènes de pyknose d'une intensité et d'une extension exceptionnelles ; dans certains cas, des cordons tout entiers, d'un diamètre égal parfois à un millimètre, sont ainsi frappés; aucun des noyaux qu'on y observe n'est normal ; tous (pl. IV, fig. 3 et 3') offrent une condensation plus ou moins accusée de la chromatine, en même temps que le cytoplasma devient uniformément granuleux et de plus en plus acidophile ; finalement l'élément ainsi lésé se réduit à une masse de cytoplasma très fortement acidophile, renfermant une quantité variable de masses irrégulières et fortement réfringentes de chromatine.

c. — Cellules acidophiles et macrophages.

Au voisinage des amas de leucocytes pyknotiques, on constate toujours la présence de macrophages, caractérisés par des dimensions volumineuses, un cytoplasma abondant et nettement acidophile, un noyau vésiculeux pauvre en chromatine et des inclusions variées : celles-ci consistent surtout en des cellules leucocytaires dont le noyau est frappé de pyknose ; exceptionnellement on y observe des hématies et des éléments néoplasiques proprement dits (pl. IV, fig. 8).

Les macrophages, ainsi bourrés de produits de digestion, se relient par une série de formes intermédiaires continues à des cellules beaucoup plus petites, qui sont irrégulièrement éparses au sein du tissu néoplasique; sous leur forme la plus simple, celles-ci sont formées d'un cytoplasma fortement acidophile et d'un noyau assez volumineux encore riche en chromatine ; leur dimension n'excède pas une

quinzaine de μ et, à ce stade, elles ne renferment pas d'inclusions; ce n'est qu'ultérieurement qu'elles acquièrent leur pouvoir macrophagique.

d. — Tissu réticulé.

Les coupes obtenues par les procédés usuels laissent dans l'ombre un élément de structure de haute importance et que seules les préparations traitées par le pinceautage et le secouage permettent de mettre en évidence; en effet, si on secoue dans l'eau distillée (ou encore si on traite par le pinceau) des coupes provenant de fragments de tissu ayant macéré plusieurs jours dans une solution de bichromate de potasse au millième, on parvient à chasser la plus grande partie des éléments décrits ci-dessus, et on constate alors l'existence d'un réseau continu; celui-ci (pl. IV, fig. 2) dessine des mailles irrégulières, assez étroites, vides sur les préparations en question, mais bourrées en réalité d'éléments cellulaires; il présente, suivant les régions, des variations de structure profondes; en certains points, il est formé par un stroma syncytial alvéolaire, à contour irrégulier, renfermant des noyaux; mais, en suivant ce réseau, on le voit progressivement se condenser et se transformer en fibres conjonctives, qui, parfois, se continuent directement avec l'enveloppe conjonctive des vaisseaux du tissu néoplasique; ce ne sont, d'ailleurs, que les plus volumineux de ces faisceaux lamineux qui sont apparents sur les coupes traitées par la technique courante.

On notera, enfin, que les réactions histochimiques de la trame réticulée varient avec sa structure : la portion syncytiale faiblement acidophile se colore en jaune par le mélange de van Gieson, reste réfractaire à l'action de l'hématoxyline de Mallory, alors que les portions lamineuses ont une forte affinité pour les teintures acides, se colorent par l'hématoxyline de Mallory et fixent intensivement la fuchsine du mélange picro-fuchsique[1]; dans les cas favorables d'orientation des coupes, il est possible de suivre pas

1. Relativement à la coloration de la figure 2, voyez les indications de la légende de la planche IV.

à pas ces variations et de s'assurer qu'elles sont en corrélation avec la structure.

Bref, nous sommes en présence d'une trame cellulaire présentant l'ensemble des caractères du tissu réticulé, évoluant en certaines régions en fibres lamineuses.

e. — Sang.

Le sang a été l'objet de nombreux examens, mais à aucun moment, il n'a présenté de modifications très accentuées. A titre de documents, nous donnerons les résultats de deux d'entre eux :

	20 mai 1902	8 février 1903
Nombre par millimètre cube :		
Hématies	4030000	3060000
Leucocytes	12000	15000
Rapport du nombre des leucocytes à celui des hématies	1/336	1/204
Teneur en hémoglobine	12 p. 100	10,5 p. 100
Lymphocytes	40 p. 100	39 p. 100
Polymorphes	55 —	58 —
Acidophiles	5 —	3 —

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Histoire clinique. — Mlle N..., âgée de 59 ans, se présente pour la première fois à la clinique chirurgicale de l'hôpital Necker, à la fin de janvier 1902. A ce moment, la partie inférieure du sternum est recouverte par une tumeur volumineuse. Quelques jours plus tard, on constate, pour la première fois, une tuméfaction notable des ganglions axillaires.

Un mois plus tard, la tumeur présternale a totalement disparu; les ganglions de l'aisselle ont sensiblement diminué de volume. Le traitement ioduré, institué depuis quelques jours, est continué à doses croissantes.

Dans les premiers jours d'avril, la masse présternale réapparaît, et en outre, on constate l'apparition de tumeurs

multiples au niveau des 5es côtes droite et gauche et de la clavicule droite (moitié interne).

Les mois suivants, la 9e côte droite et la 11e côte gauche deviennent également le siège de tuméfactions analogues.

Tous ces phénomènes ont un retentissement ganglionnaire accusé.

En juin 1902, la tumeur présternale est devenue adhérente à la peau et les masses ganglionnaires de l'aisselle droite acquièrent le volume d'une tête d'adulte; le sein est parsemé de nodules durs, rouges, analogues à ceux du squirrhe pustuleux de Velpeau; enfin, les ganglions sus-claviculaires et carotidiens forment des masses volumineuses.

L'état général s'aggrave progressivement et, en août 1902, la malade quitte l'hôpital, où elle était en traitement depuis plus d'un mois, pour « aller mourir chez elle »; son amaigrissement est extrême; en outre, elle a de la dyspnée, de la toux et des signes de pleurésie droite. A ce moment, toutes les tumeurs, dont nous avons signalé l'apparition successive, atteignent un développement énorme. Mlle N... cesse de donner de ses nouvelles pendant près de trois mois; mais, le 31 octobre 1902, elle revient à la clinique de Necker complètement transformée; l'examen le plus attentif ne permet pas de découvrir le moindre vestige des anciennes tumeurs; toutes ont disparu sans traitement spécial; l'état général est très satisfaisant, malgré l'existence de lésions tuberculeuses au sommet du poumon droit.

La malade retourne chez elle et nous ne la revoyons que le 8 février 1903; son état s'est profondément aggravé, les téguments sont mamelonnés par d'innombrables masses néoplasiques, réparties sur presque tout le tronc (omoplate gauche, clavicule, cou, etc.). Depuis ce moment les tumeurs ne cessent de s'accroître et la mort survient par cachexie, le 6 août 1903.

Examen anatomo-pathologique. — A. La nécropsie met en évidence, en outre des masses sus-indiquées, une série de noyaux d'aspect identique, siégeant dans la capsule

adipeuse des deux reins et dans le grand épiploon; de plus le poumon présente des lésions tuberculeuses avancées et le foie un kyste hydatique guéri.

B. Les diverses masses néoplasiques ont toutes une structure très comparable; elles sont essentiellement constituées par une accumulation de cellules, offrant un ensemble de caractères communs : le cytoplasma paraît dépourvu d'ectoplasma; en tout cas, ses limites ne sont pas nettement dessinées; il est très peu chromophile et, dans les éléments les plus volumineux, il apparaît formé par un hyaloplasma incolore et un spongioplasma très faiblement acidophile; enfin, même au stade de repos, il renferme, dans la plupart des cas, un centrosome entouré d'une astrosphère.

Le noyau possède parfois un réseau de linine apparent, ainsi que de nombreux karyosomes ; souvent, il présente une hyperchromaticité accusée; enfin, il est le siège de très nombreuses karyokinèses remarquables par leurs anomalies, portant sur l'irrégularité des chromosomes, sur l'inégalité des asters, sur les aberrations de la position, ainsi que sur la multiplicité des centrosomes, etc.

En outre de ces éléments, le tissu néoplasique renferme :

α) D'innombrables leucocytes polymorphes, à granulations neutrophiles, entrant pour une proportion non négligeable dans la constitution des tumeurs; leurs noyaux sont frappés de dégénérescence pyknotique avec une fréquence et une intensité exceptionnelles.

β) Quelques rares cellules polyédriques à noyau excentrique et à cytoplasma finement granuleux, doué d'une acidophilie marquée.

γ) D'assez nombreux macrophages, remarquables par leur volume et la quantité des enclaves (quelques hématies, mais surtout des leucocytes polymorphes).

δ) Un petit nombre de vaisseaux.

ε) Quelques espaces lymphatiques non cloisonnés.

η) Quelques fibres lamineuses.

Mais cette énumération, basée sur des coupes préparées suivant les méthodes usuelles, est incomplète; elle omet,

en effet, un élément de structure particulièrement important, que seuls mettent en évidence le secouage et le pinceautage; en réalité, quelle que soit leur origine, toutes les masses néoplasiques sans exception renferment une trame réticulée, à peu près invisible sur les préparations ordinaires; ce n'est qu'après avoir débarrassé ses mailles des cellules qui les masquent, qu'on peut la mettre en évidence et constater qu'elle jouit sensiblement des mêmes propriétés histochimiques que le tissu conjonctif réticulé.

En résumé, les masses néoplasiques qui ont présenté chez notre malade ces singulières alternatives[1] de régression et de progression, ont leur prototype physiologique dans le tissu adénoïde normal; par conséquent, elles doivent prendre place dans la catégorie des lymphadénomes.

EXPLICATION DES PLANCHES III ET IV

PLANCHE III

Fig. 1 et 2. Avril 1902. — Fig. 3 et 4. Octobre 1902. — Fig. 5. Avril 1903. — Fig. 6. Mai 1903. — Fig. 7. Début de juin 1903. — Fig. 8 et 9. Fin juin 1903.

PLANCHE IV

Toutes les figures de la présente planche ont été dessinées à la chambre claire, d'après des préparations fixées au liquide de Lindsay et colorées au rouge magenta et au mélange de Benda. Seule, la figure 2 a été obtenue par une technique différente indiquée ci-dessous.

Fig. 1. — Vue d'ensemble de la tumeur. Les cellules néoplasiques proprement dites sont sillonnées par des travées conjonctives, *t;* un vaisseau, *v*, avec des hématies, *h*, occupe le centre de la préparation; *k*, une cellule propre en karyokinèse; *p*, noyau en pyknose. (Oc. 1, imm. apochr. 1,5/1,30 Zeiss.)

1. A ce point de vue, il est intéressant de rappeler la part non négligeable que prennent, dans la constitution du tissu néoplasique, des éléments doués à un haut degré de propriétés diapédétiques et phagocytaires.

Fig. 2. — Tissu réticulé formé de cellules à noyaux volumineux, *n*, et dont le cytoplasma dessine un réseau irrégulier, *r*. Bichromate à 1/1000, gomme, secouage, hématoxyline et van Gieson. Par simplification, la coloration réelle de la préparation a été transposée dans les teintes adoptées pour les autres figures. (Oc. comp. 4, imm. apochr. 1,5/1,30 Zeiss.)

Fig. 3 et 3'. — Six leucocytes à noyau polymorphe à divers stades de dégénérescence pyknotique. (Oc. comp. 4, imm. apochr. 1,5/1,30 Zeiss.)

Fig. 4. — Une cellule propre de la tumeur avec son noyau, *n*, son centrosome, *c*, et son astrosphère, *a*. (Oc. comp. 4, imm. apochr. 1,5/1,30 Zeiss.)

Fig. 5. — Deux cellules propres de la tumeur provenant d'une même karyokinèse. Mêmes lettres et grossissement que ci-dessus.

Fig. 6. — Une cellule propre de la tumeur offrant l'exemple d'une karyokinèse géante et anormale. *ch*, chromosomes; *c* et *c'*, centrosomes; *f* et *f'*, fuseaux. (Oc. comp. 4, imm. apochr. 1,5/1,30 Zeiss.)

Fig. 7. — Une cellule propre de la tumeur offrant l'exemple d'une karyokinèse tripolaire. Mêmes lettres et grossissement que ci-dessus.

Fig. 8. — Un macrophage à noyau vésiculeux, *n*, et à cytoplasma fortement acidophile, *c*, renferme plusieurs leucocytes, *l*, en voie de digestion. (Oc. comp. 4, imm. apochr. 1,5/1,30 Zeiss.)

VI

SUR LA PRÉSENCE DE CORPUSCULES SPÉCIAUX DANS UN CAS D'ANÉMIE GRAVE

PAR

E. LEFAS

Préparateur à la Faculté.

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas d'anémie grave affectant les allures de l'anémie pernicieuse progressive, et dans lequel l'examen du sang montra, outre les lésions habituelles, de nombreux corpuscules intra et extraglobulaires, sur la nature desquels nous ne sommes pas encore fixés mais qui nous ont paru mériter une description.

Il s'agissait d'une femme d'une soixantaine d'années, pâle et anémiée, chez laquelle l'examen clinique ne révélait rien de particulier. Les téguments étaient jaunâtres. La malade ne présentait pas d'antécédents palustres et n'avait jamais séjourné à l'étranger.

Un premier examen du sang fournit les résultats suivants :

Le sang est pâle, rosé, mais d'aspect séreux. On compte 3 220 000 globules rouges et 13 500 leucocytes par millimètre cube.

L'examen en chambre humide montre un degré considérable de poikilocytose : les hématies sont ovalaires, souvent en navette, en larme batavique, parfois munies de prolongements pseudopodiques. Certaines hématies affectent la forme d'un S et sont incolores.

L'hémoglobine est au taux de 47,5 p. 100.

Le pourcentage des espèces leucocytaires donne : 46 p. 100 de polynucléaires neutrophiles, 30 p. 100 de lymphocytes, 23,5 p. 100 de mononucléaires de toute taille surtout grands et 2,5 p. 100 de polynucléaires éosinophiles normaux.

On ne trouve ni myélocytes, ni mastzellen, mais 2 à 3 hématies nucléées normoblastes ou à noyau rosacé (pour 100 leucocytes numérés).

Il existe une polychromatophilie très intense avec fort peu d'affinité des hématies pour les couleurs acides (éosine ou orange).

Un mois après nous recommençons l'examen du sang qui donne : 1 285 000 globules rouges, 5200 leucocytes et 43 p. 100 d'hémoglobine.

On trouve 38 p. 100 polynucléaires, 40 p. 100 lymphocytes, 20 p. 100 mononucléaires et 2 p. 100 polynucléaires éosinophiles normaux. On trouve encore 2 hématies nucléées pour 100 leucocytes.

Les déformations des globules rouges sont un peu moins fortes ainsi que la polychromatophilie.

Quoi qu'il en soit, au cours de nos deux examens, nous avons été frappés de la présence de corpuscules présentant les caractères suivants :

Sur le sang sec non coloré et non fixé, on voit dans certaines hématies un ou très rarement deux corpuscules brillants, ayant en moyenne 1 μ de diamètre presque toujours arrondi, plus rarement légèrement ovalaire. Ces corpuscules sont plus souvent situés à l'union des deux tiers de l'hématie avec le dernier tiers, qu'au centre du globule rouge.

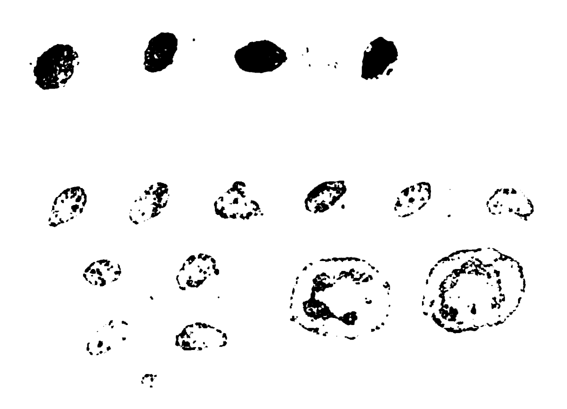
On voit aussi des corpuscules semblables juxta-globulaires ou interglobulaires.

Sur les préparations fixées avec soin par le sublimé acétique ou par un séjour de trois heures dans l'alcool absolu, on constate que les corpuscules sont colorés en violet noir par l'hématoxyline, en bleu rougeâtre par le

bleu de méthylène; l'hématoxyline est le colorant qui met le mieux ces formations en évidence.

La méthode de Laveran modifiée par Brumpt les colore en bleu.

On constate enfin, plus aisément que sur le sang sec non coloré que les corpuscules ne sont pas tous de même taille : certains ont le double de diamètre des autres. De



En haut, corpuscules dans le sang sec non coloré.
En bas, corpuscules colorés à l'hématoxyline. On voit aussi deux polynucléaires et une hématie nucléée.

plus, dans le protoplasma de très rares polynucléaires, on en voit un très net.

Parfois le corpuscule siège dans l'hématie au centre d'une zone claire (mais non d'une vacuole), l'hémoglobine ayant disparu à son voisinage.

Les lymphocytes et les mononucléaires ne renferment pas de ces formations.

Les préparations de sang sec traitées par l'acide acétique pur après fixation préalable, lavées avec soin pour les débarrasser de l'hémoglobine dissoute par l'acide acétique, puis colorées, montrent que les corpuscules ne se sont aucunement modifiés. Il ne saurait donc s'agir d'hémoglobine.

On remarquera que la formule leucocytaire dénote de la mononucléose très nette, or nous avons trouvé chez deux

lapins, non anémiques et en bonne santé apparente, des corpuscules semblables mais en très petit nombre, la plupart inclus dans des polynucléaires : or, chez ces animaux, il existait de la mononucléose.

Nous avons cru intéressant de relater les faits contenus dans ce travail, sans en tirer pour le moment aucune conclusion.

VII

SUR UN CAS DE DERMOIDES DE L'ŒIL

PAR

P. TRIDON et **Mme DARCANNE-MOUROUX**

Chef-adjoint de clinique chirurgicale infantile. — Ancien interne des hôpitaux de Paris.

(HOPITAL DES ENFANTS-MALADES. — SERVICE DE M. A. BROCA)

On doit entendre, par l'expression consacrée de *dermoïdes de l'œil*, les formations dermoïdes congénitales, qui se rencontrent parfois en des points variables de la portion de surface oculaire en relation avec les paupières. Il ne faut pas sous-entendre, dans ce cas, aux mots dermoïdes, l'expression de kystes ; il ne s'agit pas de kystes, mais de masses plus ou moins étendues, constituées par de la peau hypertrophiée, et développées à la face antérieure du globe oculaire.

Signalons d'ailleurs, en passant, l'extrême rareté des kystes dermoïdes de l'œil; les formations kystiques dermoïdes que l'on rencontre à son niveau sont dites kystes orbitaires et se développent en effet, non pas au contact du globe oculaire, mais à une certaine distance de lui, dans l'orbite, et n'apparaissent pas à l'extérieur. Ces kystes sont du reste eux-mêmes peu fréquents (73 cas seulement rassemblés par Berlin [1], 1880).

Les formations dermoïdes oculaires sont rares également.

1. Berlin, in *Handbuch der gesammten Augenheilkunde*, von Graefe und Sæmisch, Bd VI, p. 678-682.

C'est ainsi que Picqué [1], dans sa thèse d'agrégation en 1886, n'en avait pu recueillir que 94 cas, publiés à partir de l'année 1743. Nous avons eu l'occasion d'en rencontrer 1 cas, à la fin de l'année 1903, dans le service de notre maître, M. Broca. En voici la description :

Il s'agit d'un garçon âgé de un mois, d'un développement peut-être un peu au-dessous de la normale, mais bien conformé, à part l'ano-



FIG. 1. — Dessin de P. Tridon.

malie de l'œil gauche, pour laquelle on nous le présente, et qui a été remarquée dès la naissance.

En effet, le globe oculaire gauche offre à sa surface deux tumeurs, *a*) l'une se détachant de sa partie antéro-externe, saillante et du volume d'une fève, *b*) l'autre plus petite, moins saillante et située immédiatement au-dessous du limbe scléro-cornéen.

a) La plus volumineuse des deux tumeurs occupe tout le petit angle

1. PICQUÉ, *Thèse* agrég. Paris, 1886.

de l'œil, entre le bord externe du limbe scléro-cornéen et la partie la plus externe du cul-de-sac conjonctival. Son aspect rappelle celui d'une fève, dont elle offre le volume, et qui serait fixée par une de ses extrémités. Elle se porte en avant et un peu en dedans, semblant se recourber légèrement au-devant de la cornée. Elle est recouverte d'un tégument tout à fait analogue d'aspect et de coloration à la peau du voisinage, sans poils apparents, ni saillie d'aucune sorte. Sa surface est lisse et parfaitement arrondie. On ne saurait mieux la comparer qu'au lobule de l'oreille.

Lorsque les paupières se ferment, le pédicule, ou plutôt la base d'implantation de la tumeur, qui peut être dite sessile, s'oppose à leur occlusion parfaite, dans la moitié externe de la fente palpébrale, et la masse dermoïde presque entière fait saillie au dehors. Si, en écartant les paupières, on cherche à mobiliser la tumeur, on voit qu'elle semble s'étaler sous la conjonctive, en s'élargissant comme en un pied à trois petites lobulations sous-conjonctivales. L'implantation se fait sur le globe de l'œil, dans toute la partie comprise entre la cornée et l'angle externe, sur une hauteur un peu plus considérable que le diamètre de la cornée et qui va se rétrécissant vers l'angle externe. La conjonctive se continue insensiblement, sur cette base de la tumeur, avec la peau qui la recouvre, mais toute l'implantation de la masse, jusqu'au contact du globe lui-même, a la coloration de la peau, en sorte que la cornée paraît, sur son tiers externe, sertie dans de la peau. En cherchant à attirer la tumeur en avant, la conjonctive forme, sur les bords de sa base élargie, deux ou trois replis, et l'on voit que l'adhérence n'est pas intime en apparence avec la sclérotique, car la tumeur peut exécuter sous les doigts des mouvements de glissement de quelques millimètres autour de sa position moyenne. La consistance en est assez ferme, mais cependant loin d'être dure, rénitente ou élastique. Elle ne paraît nullement douloureuse.

b) Immédiatement au-dessous de la cornée, existe une petite tumeur aplatie, trapézoïdale, qui, empiétant légèrement par son petit côté sur la surface de la cornée de 2 à 3 millimètres, atteint le cul-de-sac conjonctival inférieur par son plus grand côté. Cette masse est peu saillante (3 à 4 millimètres seulement), dure et peu mobile sur le globe de l'œil. Les paupières étant closes, elle apparaît à peine dans la fente palpébrale. Sa coloration est également celle de la peau, mais, située dans le cul-de-sac conjonctival, elle est humide, et, quoique, par sa coloration spéciale et la saillie très nette de ses bords latéraux et supérieur, elle tranche sur le reste de la sclérotique, il est difficile de préciser la limite exacte où le tégument propre de la petite tumeur se continue avec la conjonctive.

Étant donnée l'immobilité ordinaire des globes oculaires chez l'enfant, il est impossible de se rendre compte si les tumeurs suivent plus ou moins complètement les mouvements du globe de l'œil.

Le 12 septembre 1904, M. Broca procède, après chloroformisation, à l'ablation de ces dermoïdes. La plus volumineuse des deux tumeurs est d'abord attirée en dehors et en avant, et montre nettement sa base élargie en champignon, sous la conjonctive bulbaire. Celle-ci est incisée sur les bords de la base, et la tumeur est assez facilement détachée des plans profonds; elle adhère relativement peu à la sclérotique, qui n'est nullement entamée par la dissection, mais il n'existe cependant pas de capsule, ni de plan de clivage entre elle et la tumeur. On dissèque au jugé dans un tissu plutôt assez vasculaire.

Quant à la petite tumeur, elle est dure et adhérente à la sclérotique, comme à la cornée, sur les 2 ou 3 millimètres inférieurs de celle-ci. Aussi ne peut-on pas, à proprement parler, l'enlever par dissection; on en fait l'ablation le plus près possible du globe de l'œil, mais il en reste une petite languette au-devant de la partie inférieure de la cornée.

On rapproche les deux bords conjonctivaux de cette dernière plaie avec un point à la soie fine. De même pour les bords de la plaie plus vaste résultant de l'ablation de la plus volumineuse tumeur. Occlusion de l'œil par de la gaze stérilisée.

Le lendemain, 13 septembre, la paupière supérieure est légèrement tuméfiée; une petite quantité de mucus louche agglutine les bords libres des paupières. Lavage à l'eau boriquée.

Le 14 septembre, la tuméfaction palpébrale a notablement diminué; en écartant les paupières, on aperçoit, recroquevillée, la petite languette dermo-conjonctivale abandonnée au-devant de la partie inférieure de la cornée.

Le 17 septembre, la tuméfaction palpébrale a disparu, l'enfant tient l'œil ouvert.

Le 19 septembre, après ablation des fils, on constate la cicatrisation complète des deux plaies opératoires.

Notre ami M. le Dr Weinberg voulut bien pratiquer pour nous, avec sa grande compétence, l'examen histologique des petites tumeurs. Voici la note qu'il nous a remise, concernant la plus volumineuse des deux :

En examinant à faible grossissement la coupe de cette tumeur, on est d'abord frappé par la présence, à sa surface, d'un revêtement épidermique. Au lieu d'être formé par une mince couche de cellules pavimenteuses, telles qu'on les retrouve à côté sur la sclérotique normale, le revêtement épithélial de cette tumeur présente les éléments caractéristiques de la structure histologique de la peau. En effet, on reconnaît ici toutes les couches du corps muqueux de Malpighi, y compris la couche cornée, bien que cette dernière soit assez mince. D'au-

tre part, la coupe est très riche en bulbes pileux; on peut même suivre, dans certains endroits, le poil sur toute son étendue, et même sa partie extra-cutanée. Beaucoup des bulbes pileux sont très fournis en pigment. Les glandes sudoripares ne sont pas très nombreuses, cependant leur présence est indiscutable. On retrouve en effet, en plusieurs points, dans les parties profondes du derme, la coupe transversale de glandes sudoripares ou des tubes épithéliaux en tire-bouchon. On trouve dans cette coupe très peu de glandes sébacées, et encore celles-ci sont très petites, rudimentaires pour ainsi dire; leurs cellules sont tassées, uniformes, et n'ont pas subi la transformation



Fig. 2. — Grossissement 6/1. Tumeur vue à un faible grossissement. On y peut reconnaître déjà la transformation épidermique de la sclérotique, la présence d'un nombre considérable de poils, et l'épaisseur du derme.

sébacée : elles se présentent sous forme de petits lobules épithéliaux fixés aux follicules pileux. Le derme est très dense, formé surtout de fibres conjonctives entre lesquelles on reconnaît des cellules conjonctives le plus souvent aplaties. La partie centrale de la tumeur est formée par un vaste placard de tissu conjonctif très dense, parcouru dans tous les sens par des capillaires. Il est évident qu'il est formé par la juxtaposition des deux couches du derme plissé, hypertrophié et épaissi.

En résumé, l'examen histologique montre qu'il s'agit ici d'une hypertrophie considérable d'une partie de la sclérotique, dont le revêtement épithélial a subi l'évolution épidermique, s'est soulevé et, en se plissant, a formé tumeur.

Cette observation nous offre donc un cas type de ces formations dermoïdes oculaires, assez rares en somme,

puisque, ainsi que nous le disions en débutant, pendant une durée d'un siècle et demi, il en a été publié un peu moins de cent observations. Le dernier travail sur ce sujet est la thèse de Quesnel [1] (1903), qui en rapporte lui-même trois observations, et dont la bibliographie permet d'en retrouver encore, depuis 1886, une demi-douzaine environ.

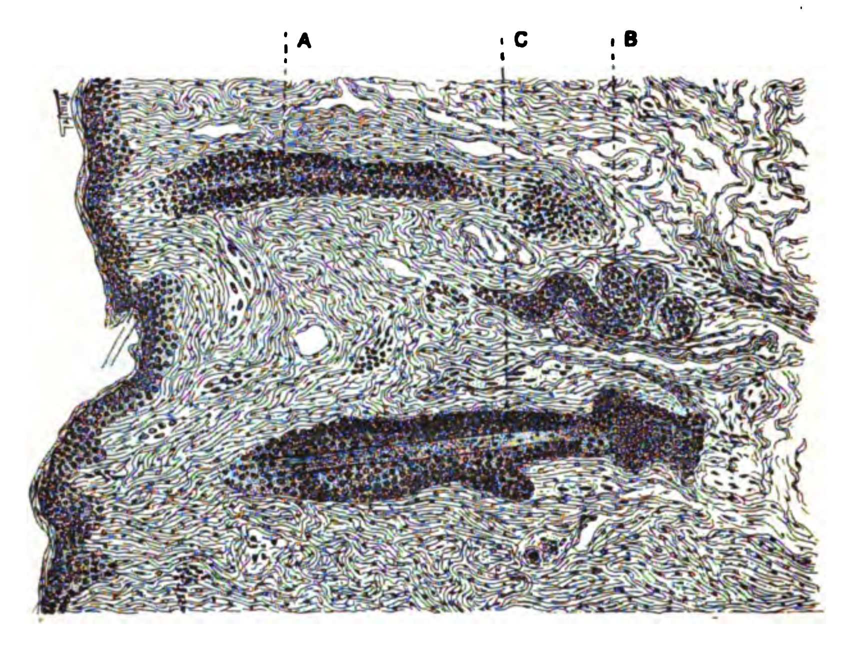


Fig. 3. — Grossissement 100/1. Montrant les poils, les glandes sudoripares : A) un poil. — B) une glande sudoripare. — C) un poil avec un tronçon du conduit d'une glande sébacée.

Après avoir parcouru un bon nombre des observations déjà publiées, quelques points nous ont paru dignes de remarque dans le cas précédent.

Notons tout d'abord que nous avons affaire ici à un sujet du sexe masculin. La plus grande fréquence se rencontre au contraire dans le sexe féminin, fait d'ailleurs inexpliqué.

De plus, tandis que la tumeur est le plus souvent unique, notre jeune sujet en présentait deux, offrant d'ailleurs les

1. Quesnel, Pathogénie des dermoïdes et des dermo-lipomes du globe de l'œil (*Thèse* de Paris, 2 juill. 1903).

dimensions ordinaires de ce genre de malformations. Le volume des petites tumeurs observées varie en effet de la grosseur d'une lentille à celle d'une petite amande ; nous avons vu que la plus considérable de celles que portait notre petit malade offrait la taille d'une fève; la plus petite, celle d'une grosse lentille. Les formes rencontrées sont très variables, cependant elles se rapportent le plus souvent à celles que nous avons observées nous-mêmes; les petites tumeurs sont aplaties, élargies à leur base d'implantation dont la plus grande dimension est elle-même parallèle à la fente palpébrale.

Pour ce qui est de leur siège, il n'offre aucune fixité, et occupe un point quelconque de la partie sous-conjonctivale de la sclérotique (on ne rencontre pas de ces tumeurs fixées sur la portion de la sclérotique qui répond à la graisse orbitaire). L'implantation peut aussi parfaitement, et c'est un cas relativement fréquent, se faire sur une partie de la cornée; le limbe scléro-cornéen est même, pour ces productions, un siège de prédilection. La plus petite de nos deux tumeurs empiétait de 2 à 3 millimètres sur le tissu cornéen. L'autre s'arrêtait juste à la partie externe du limbe.

Ces formations anormales sont toujours parfaitement indolentes et c'était le cas de celles de notre malade.

Quant à leur consistance, elle est variable avec leur structure. Dure jusqu'à faire croire à la présence de tissu cartilagineux, dans le cas de dermoïde pur, on la trouve de plus en plus molle, à mesure que l'on considère des tumeurs où l'élément adipeux prend une part plus considérable à leur constitution, tendant à former ce que l'on désigne sous le nom de dermo-lipomes.

Souvent les dermoïdes de l'œil sont recouverts de poils, ce qui avait conduit de Græfe père (1822) à les assimiler aux *nævi materni;* mais ce fait est rare chez les tout jeunes enfants, et ne s'observe guère que chez les sujets un peu âgés. Ce n'est pas d'ailleurs qu'il n'existe pas toujours des follicules pileux dans le revêtement de la tumeur et même des poils très fins quelquefois visibles à la loupe.

Parfois le système pileux y reste constamment à cet état

rudimentaire ; d'autres fois, il s'y développe seulement vers l'époque de la puberté ; souvent d'ailleurs, à ce même moment, la tumeur elle-même prend un nouvel accroissement.

Quelquefois enfin, les glandes sébacées hypertrophiées dans la production dermoïde sécrètent en grande abondance du sébum, qui s'étale à sa surface et la recouvre d'une couche graisseuse blanchâtre. Ce n'était pas le cas chez notre petit malade où le tégument des dermoïdes avait l'aspect d'une peau normale. Nous avons vu du reste que l'examen histologique montre aussi dans ce cas des glandes sébacées plutôt rudimentaires.

Notons aussi, à propos des glandes, la présence, dans les productions dermoïdes que nous avons examinées, de glandes sudoripares très nettes. Celles-ci sont rarement signalées et ne se rencontrent que dans un petit nombre des cas rapportés par les auteurs.

Enfin, il n'existait ici aucune autre malformation. Il est loin d'en être toujours ainsi chez les sujets porteurs de dermoïdes oculaires, et, bien au contraire, des accidents congénitaux concomitants se rencontrent souvent chez eux. Le plus ordinaire est le coloboma des paupières. Il n'en existait pas trace ici, même à l'état d'ébauche, d'incisure du bord libre palpébral, ainsi qu'il est rapporté dans nombre d'observations.

La pathogénie des dermoïdes oculaires a donné lieu à de multiples hypothèses; la plus généralement admise de nos jours est celle qui explique la production de cette malformation par l'existence de brides ayant temporairement réuni l'amnios et le globe oculaire. L'adhérence ne peut se produire bien entendu que lorsque les paupières supérieure et inférieure ne sont pas encore arrivées au contact, c'est-à-dire entre le 30e jour environ, époque de l'apparition des bourrelets palpébraux, et le 60e ou 70e jour, époque où les paupières adhèrent l'une à l'autre. Plus la durée de la bride amniotique sera longue, plus sera grave la malformation oculo-palpébrale, allant du simple dermoïde épibulbaire, trace d'une adhérence de courte durée, jusqu'au dermoïde avec coloboma complet des paupières, qui se sont échan-

crées dans leur développement, pour entourer la bride amniotique. C'est la théorie soutenue par Manz, Van Duyse [1] (1882), Lannelongue [2] (1886).

Il ne faut citer que pour mémoire les théories antérieures :

Pour Ryba [3] (1853), qui se base déjà sur une étude de 33 cas, tant personnels que recueillis dans la littérature scientifique, la conjonctive subirait une transformation dermoïde, si, au 4e mois, les paupières n'arrivant pas à l'occlusion complète, une partie de sa surface restait à découvert jusqu'à la naissance. Il s'y formerait comme une troisième paupière.

Gallenga [4] (1889) rapporte ces formations dermoïdes à des débris de la membrane nictitante ayant contracté des adhérences pathologiques avec la conjonctive bulbaire.

Osborn [5] (1875), Tillaux [6] (1885) admettent que, dans ces cas, l'invagination ectodermique qui va constituer le cristallin a abandonné derrière elle un débris qui donne naissance à la production dermoïde.

Malgré leur rareté, les dermoïdes de l'œil présentent quelque intérêt et il est bon d'en connaître l'existence et les caractères. En effet, ils ne sont justiciables que d'un seul mode de traitement, l'ablation au bistouri, et celle-ci gagne à être exécutée de bonne heure, dès que le diagnostic est posé. Celui-ci n'est d'ailleurs pas difficile, la confusion avec tout autre accident oculo-palpébral n'étant guère possible. Il suffit de connaître l'existence de cette malformation pour pouvoir la nommer à première vue. On ne la confondra pas avec le sarcome ou l'épithélioma, ni avec le papillome, la pinguecula, ou le ptérygion, qui s'en rapprochent par leur siège, mais qui n'ont, à part cela, aucun de ses caractères.

1. Van Duyse, Note sur un cas de lipodermoïde sous-conjonctival du pli semi-lunaire (*Ann. de la Soc. de méd. de Gand*, 1882).

2. Lannelongue et Achard. *Traité des kystes congénitaux*, 1886.

3. Ryba, Ueber Dermoïdgeschwulste des Bindeshaut (*Vierteljahrschrift f. die prakt. Heilkunde, Prag.*, t. XXXIX, 1853, III, p. 1-31).

4. Gallenga, Nuovo contributa allo studio dei tumori congeniti della conjonctiva (*Annali di ottalmologia*, t. XVIII, 1889).

5. Osborn, Cystic and dermoid tumours of eye (*S. Thomas Hospital Reports*, n. s., vol. VI, 1875, p. 69).

6. Tillaux. Sur la pathogénie des dermoïdes de l'œil. Lettre à M. le professeur Panas (*Union méd.*, 30 juill. 1885, n° 104).

Nous nous basons, pour conseiller l'intervention précoce, sur l'étude de l'évolution de la tumeur. En effet, celle-ci ne régresse jamais, et, lorsqu'elle est de médiocre volume, lisse et bien tolérée, ce que l'on peut espérer de meilleur, c'est qu'elle ne se modifiera pas, ni comme dimensions, ni comme revêtement. Mais, dans la majorité des cas, elle constitue une malformation très apparente, s'opposant à la symétrie des annexes de l'œil et à l'occlusion des paupières, constituant une petite infirmité d'aspect très déplaisant. En outre, bien souvent, avec les progrès de l'âge, le volume de la tumeur augmente, elle devient plus proéminente, entraîne soit du ptosis, soit de l'ectropion; elle se recouvre de poils qui irritent la conjonctive voisine, amenant une vascularisation exagérée, de la gêne, du larmoiement, et une moindre résistance aux infections. Au reste, l'ablation en est presque toujours facile, et rappelle par sa technique l'opération précitée de M. Broca. La seule difficulté sera d'apprécier l'épaisseur de la masse à enlever, de façon à ne pas creuser le tissu de la cornée ou de la sclérotique, ce qui exposerait à la perforation du globe oculaire, ou à l'amincissement en un point de sa coque fibreuse, dont la diminution de résistance pourrait aboutir à l'apparition ultérieure d'un staphylome. Lorsque la tumeur empiétait sur la cornée, cette dernière conserve pour toujours, au niveau de la surface ancienne d'adhérence, une opacité persistante. La cicatrice conjonctivale au contraire est généralement peu apparente.

Quant à la récidive, si l'ablation a été faite assez large et profonde, elle n'est pas à craindre. Nous n'en trouvons qu'un cas, cité par Fuchs [1], chez un sujet de 12 ans : la tumeur, dit-il, fut détachée par sa base, mais, par la faute d'une narcose incomplète, il en resta une parcelle sur la cornée. Sur celle-ci se produisit, dans les semaines suivantes, une régénération partielle de la tumeur, qui offrait, au départ du patient, environ la moitié du volume primitif. D'ailleurs « la tumeur était en grande partie formée de tissu cellulaire, avec nombreux et larges vaisseaux lymphatiques, »

1. Fuchs, Dermoid der Cornea (*Klin. Monatsblätter f. Augenheilk.*, von Zehrender, 1880, n° 18, p. 131).

sans poils ni glandes sudoripares, en sorte qu'il peut y avoir quelques doutes sur sa véritable nature dermoïde.

Quesnel cite un cas observé par lui de papillome développé chez un enfant de 3 ans 1/2, sur le point d'implantation d'un dermoïde enlevé quelques mois après sa naissance.

Ajoutons que le jeune âge du sujet ne paraît d'ailleurs pas être une contre-indication à l'acte opératoire ; notre petit malade était en effet âgé de un mois seulement, et a parfaitement supporté la petite intervention.

VIII

SUR LES EFFETS DES INJECTIONS MASSIVES DE SOLUTIONS DIVERSEMENT CONCENTRÉES

PAR

MM. CH. ACHARD, L. GAILLARD et G. PAISSEAU

Les actes régulateurs qui assurent l'équilibre de constitution des humeurs ont fait l'objet de nombreux travaux depuis quelques années. On sait que ces actes concourent à maintenir fixe non seulement la concentration moléculaire du sang, mais aussi l'ensemble de ses qualités et notamment sa composition chimique. Les phénomènes physiques interviennent largement dans cette régulation, par les échanges osmotiques qui s'opèrent entre le sang et les plasmas interstitiels. Le chlorure de sodium joue un grand rôle dans ces échanges : il accompagne presque obligatoirement l'eau dans ses déplacements à travers les membranes vivantes.

La notion de cette régulation, fort importante en physiologie, a surtout excité l'intérêt des médecins depuis que l'un de nous l'a introduite en pathologie, en la faisant intervenir dans une série de troubles morbides, tels que le phénomène si fréquent et jusque-là si obscur, de la rétention des chlorures et la pathogénie de certains œdèmes [1]. Quelques propositions suffisent à résumer les données essentielles que les recherches expérimentales et cliniques

1. Ch. Achard et M. Loeper, Sur la rétention des chlorures dans les tissus au cours de certains états morbides (*Soc. de Biol.*, 23 mars 1901, p. 346) ; — Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang (*Soc. de Biol.*, 30 mars, p. 382) ; — Ch. Achard, Le mécanisme régulateur de la composition du sang (*Presse médicale*, 11 sept. 1901, p. 133).

ont fournies pour expliquer ces faits pathologiques : Le sang se débarrasse en partie des substances qui ne peuvent être éliminées, en les versant dans les tissus. — Les substances retenues dans les tissus, soit par le fait d'un obstacle éliminatoire, soit pour toute autre cause, y attirent l'eau qui est nécessaire pour les amener à un degré de concentration voisin de celui du sang. — Lorsque ces substances sont autres que le chlorure de sodium, elles attirent dans les tissus non seulement de l'eau, mais de l'eau chlorurée, de manière à provoquer une rétention secondaire de chlorures. — Dans certaines conditions, l'hydratation saline résultant de cette rétention dans les tissus peut aller jusqu'à l'œdème et l'hydropisie des séreuses.

Nous laisserons ici de côté ces applications à la pathologie, et nous n'envisagerons les actes régulateurs que dans des conditions purement expérimentales. Nous les étudierons en inondant l'organisme de solutions hypertoniques ou hypotoniques, tout en respectant le jeu des émonctoires, et pour les apprécier, nous comparerons le sang avec les sérosités et les tissus. Nos expériences compléteront, croyons-nous, celles antérieurement faites dans la même direction par Cohnheim et Lichtheim, Hamburger, Magnus, Hallion et Carrion, H. Van den Berg, et par l'un de nous avec M. Lœper [1].

Nous avons injecté dans les veines de lapins, jusqu'à ce que mort s'ensuivît, des solutions de diverses substances : chlorure de sodium, sulfate de soude, glycose, urée. Les solutions hypotoniques étaient à une concentration voisine de — 0°,20, les solutions hypertoniques à des concentrations comprises entre — 1°,20 et 1°,54.

Puis, aussitôt après la mort des animaux, nous avons recueilli, pour en faire l'examen, le sang puisé dans le cœur, la sérosité péritonéale quand il s'en était épanché et les urines émises au cours de l'expérience ou trouvées dans la

1. Cohnheim et Lichtheim, *Virchow's Archiv*, 1877, Bd LXIX ; — Magnus, *Arch. f. exper. Pathol. und Pharm.*, 1899, Bd XLII ; — Hamburger, *Zeitschr. f. Biol.*, 1890, p. 259 ; — Hallion et Carrion, *XIIIe Congrès internat. de méd.*, Paris, 1900, sect. de physiologie ; — H. Van den Berg, *Weekblad van het Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde*, août 1901 ; — Ch. Achard et M. Lœper, *Arch. de méd. expér.*, janv. 1903, p. 63.

vessie. En outre, dans un certain nombre de cas, nous avons prélevé les yeux de l'animal et de la chair musculaire prise dans les membres inférieurs, pour en faire l'analyse chimique.

EXPÉRIENCE I. — Lapin de 2320 grammes. Injection intra-veineuse de solution de chlorure de sodium : Δ = — 0°,21. Mort au bout de 1h,20. Volume injecté : 920 centimètres cubes.

Pas de sérosité péritonéale. Œdème très abondant du tissu cellulaire rétro-péritonéal.

Pas d'urine émise pendant l'expérience, pas d'urine dans la vessie.

EXP. II. — Lapin de 2160 grammes. Injection intra-veineuse de solution de chlorure de sodium : Δ = — 0°,23. Mort au bout de 1h,30. Volume injecté : 950 centimètres cubes.

Sérum sanguin : Δ = — 0°,51. NaCl : 3gr,4 p. 1000.

Pas de sérosité péritonéale.

Pas d'urine émise pendant l'expérience, pas d'urine dans la vessie.

Muscles :

Eau	74gr,84	p. 100
Cendres.	4gr,08	—
NaCl.	0gr,064	—

EXP. III. — Lapin de 2450 grammes. Injection intra-veineuse de solution de chlorure de sodium : Δ = — 1°,46. Mort au bout de 1h,45. Volume injecté : 905 centimètres cubes (22gr,60 de NaCl).

Sérum sanguin (limpide) : Δ = — 1°,08. NaCl : 14gr,8 p. 1000.

Pas de sérosité péritonéale.

Urine émise pendant l'expérience : 880 centimètres cubes. Δ = — 0°,90. NaCl : 11gr,8 p. 1000.

Urine vésicale : 125 centimètres cubes. Δ = — 1°. NaCl : 13gr,8 p. 1000.

EXP. IV. — Lapin de 2300 grammes. Injection intra-veineuse de solution de chlorure de sodium : Δ = — 1°,50. Mort au bout de 1h,15. Volume injecté : 690 centimètres cubes. Exophtalmie très marquée.

Sérum sanguin : Δ = — 0°,98. NaCl : 14gr,2 p. 1000.

Sérosité péritonéale : 30 centimètres cubes. Δ = — 1°,16. NaCl : 12gr,4 p. 1000.

Œdème assez marqué de la paroi abdominale.

Urine émise pendant l'expérience : 60 centimètres cubes. Δ = — 0°,96. NaCl : 12gr,7 p. 1000.

Urine vésicale : 80 centimètres cubes. Δ = — 1°,14. NaCl : 12gr,8 p. 1000.

Muscles :

Eau	63gr,00	p. 100
Cendres	4gr,08	—
NaCl	0gr,253	—

Exp. V. — Lapin de 2 200 grammes. Injection intra-veineuse de solution de sulfate de soude : Δ = — 0°,21. Mort après injection de 770 centimètres cubes (7gr,7 de sulfate).

Sérum sanguin : Δ = — 0°,40. NaCl : 4 grammes p. 1 000.

A peine de sérosité péritonéale.

Léger œdème des cuisses.

Urines assez abondantes, non recueillies.

Exp. VI. — Lapin de 2 500 grammes. Injection intra-veineuse de solution de sulfate de soude : Δ = — 0°,21. Mort au bout de 1h,15. Volume injecté : 960 centimètres cubes contenant 9gr,60 de sulfate.

Sérum sanguin : Δ = — 0°,44. NaCl : 3 grammes. Sulfate de soude : 9gr,2 p. 1 000.

Sérosité péritonéale : Δ = — 0°,55. NaCl : 4gr,5 p. 1 000.

Urine vésicale : 20 centimètres cubes. Δ = — 1°,60. NaCl : 9 grammes. Sulfate de soude : 2gr,68 p. 1 000.

Muscles :

Eau	80gr,5	p. 100
Cendres	2gr,7	—
NaCl	0gr,11	—

Exp. VII. — Lapin de 2 300 grammes. Injection intra-veineuse de solution de sulfate de soude : Δ = — 0°,18. Mort au bout de 2 heures. Volume injecté : 730 centimètres cubes contenant 4gr,01 de sulfate.

Sérum sanguin (laqué) : Δ = — 0°,46. NaCl : 5gr,4. Sulfate de soude : 2gr,44 p. 1 000.

Sérosité péritonéale (rouge) : Δ = — 0°,51. NaCl : 4gr,25. Sulfate de soude : 2gr,44 p. 1 000.

Urines émises pendant l'expérience : 145 centimètres cubes d'urine rosée. Δ = — 0°,50. NaCl : 5gr,20 p. 1 000. Sulfate de soude : 6gr,75 p. 1 000.

Urine de la vessie : 4 centimètres cubes; sulfate abondant non dosé.

Muscles :

Eau	81gr,16	p. 100
Cendres	2gr,43	—
NaCl	0gr,038	—
Sulfates	traces.	

Yeux. — Poids : 5gr,29.

Eau	89gr,42	p. 100
Cendres	0gr,94	—
NaCl	0gr,304	—

Exp. VIII. — Lapin de 1 400 grammes. Injection intra-veineuse de solution de sulfate de soude : Δ = — 0°,17. Mort au bout de 1h,10. Volume injecté : 850 centimètres cubes renfermant 4gr,15 de sulfate.

Sérum (laqué) : Δ = — 0°,41. NaCl : 5 grammes. Sulfate : 1gr,83 p. 1 000.

Sérosité péritonéale (sanglante) : 38 centimètres cubes. Δ = — 0°,43. NaCl : 4gr,2. Sulfate : 1gr,22.

Léger œdème sous-péritonéal.

Pas d'urine émise.

Urine vésicale : 30 centimètres cubes. Δ = — 1°,74. NaCl : 13 grammes. Sulfate : 7gr,95 p. 1 000.

Muscles :

Eau	82gr,82	p. 100
Cendres	1gr,83	—
NaCl.	0gr,0418	—
Sulfates	traces.	

Yeux. — Poids : 5gr,74.

Eau	88gr,68	p. 100
Cendres	0gr,871	—
NaCl.	0gr,284	—

Exp. IX. — Lapin de 2 280 grammes. Injection intra-veineuse de solution de sulfate de soude : Δ = — 1°,23. Mort après injection de 270 centimètres cubes (27 grammes de sulfate).

Sérum sanguin : Δ = — 0°,86. NaCl : 2gr,75. Sulfate de soude : 18gr,3 p. 1 000.

Sérosité péritonéale (sanglante) : 30 centimètres cubes. Δ = — 0°,86. NaCl : 3gr,20. Sulfate de soude : 10gr,4 p. 1 000.

Œdème circum-rénal.

Urines : 17 centimètres cubes. Δ = — 0°,74. NaCl : 3gr,5. Sulfate de soude : 12gr,20 p. 1 000.

Exp. X. — Lapin de 2 620 grammes. Injection intra-veineuse de solution de sulfate de soude : Δ = — 1°,42. Mort au bout de 45 minutes. Volume injecté : 368 centimètres cubes contenant 36gr,8 de sulfate.

Sérum sanguin : Δ = — 1°. NaCl : 2gr,60. Sulfate de soude : 9gr,1 p. 1 000.

Sérosité péritonéale (rouge) : Δ = — 0°,90. NaCl : 4gr,20. Sulfate de soude : 10gr,4 p. 1 000.

Urine de la vessie : 10 centimètres cubes. Δ = — 1°,35. NaCl : 4gr,75 p. 1 000.

Muscles :

Eau	76gr,5	p. 100
Cendres	2gr,4	—
NaCl.	0gr,077	—

Exp. XI. — Lapin de 2400 grammes. Injection intra-veineuse de solution de sulfate de soude : Δ = — 1°,20. Mort au bout de 1h,15. Volume injecté : 330 centimètres cubes contenant 13gr,53 de sulfate.

Sérum sanguin : Δ = — 0°,82. NaCl : 4gr,6. Sulfate de soude : 19gr,58 p. 1 000.

Pas de sérosité péritonéale.

Urines émises : 80 centimètres cubes. Δ = — 0°,90. NaCl : 3gr,50. Sulfate de soude : 17gr,75 p. 1 000.

Urine vésicale : 160 centimètres cubes. Δ = — 0°,82. NaCl : 2gr,30. Sulfate de soude : 17gr,75 p. 1 000.

Muscles :

Eau	76gr,97	p. 100
Cendres	2gr,68	—
NaCl.	0gr,066	—
Sulfate de soude. . .	0gr,062	—

Yeux. — Poids : 5gr,41.

Eau	86gr,82	p. 100
Cendres	1gr,66	—
NaCl.	0gr,299	—
Sulfates	Quantité notable.	

Exp. XII. — Lapin de 1 870 grammes. Injection intra-veineuse de solution de glycose : Δ = — 0°,22. Mort au bout de 1h,15. Volume injecté 620 centimètres cubes.

Sérum sanguin : Δ = — 0°,45. NaCl : 2gr,80 p. 1 000.

Pas de sérosité péritonéale.

Pas d'urine.

Exp. XIII. — Lapin de 2 270 grammes. Injection intra-veineuse de solution de glycose : Δ = — 0°,24. Mort au bout de 1 heure. Volume injecté : 700 centimètres cubes.

Sérum sanguin : Δ = — 0°,48. NaCl : 3gr,40. Glycose : 2gr,27 p. 1 000.

Sérosité péritonéale : Δ = — 0°,50. NaCl : 4gr,40. Glycose : 1gr,08 p. 1 000.

Urine : 5 centimètres cubes dans la vessie.

Muscles :

Eau	80gr,00	p. 100
Cendres	2gr,88	—
NaCl.	0gr,052	—

Exp. XIV. — Lapin de 2 230 grammes. Injection intra-veineuse de solution de glycose : Δ = — 0°,23. Mort au bout de 1h,30. Volume injecté : 600 centimètres cubes contenant 15gr,79 de glycose.

Sérum sanguin. NaCl : 4gr,8. Glycose : 1gr,59 p. 1 000.

Pas de sérosité péritonéale.

Urines émises : 58 centimètres cubes. NaCl : 3gr,20. Glycose : 2gr,50 p. 1 000.

Urine de la vessie : 47 centimètres cubes. NaCl : 2gr,40. Glycose : 3gr,71 p. 1 000.

Muscles :

Eau	81gr,49	p. 100
Cendres	2gr,48	—
NaCl	0gr,064	—
Glycose	0gr,302	—

Yeux. — Poids : 4gr,82.

Eau	88gr,18	p. 100
Cendres	1gr,03	—
NaCl	0gr,294	—

Exp. XV. — Lapin de 1 950 grammes. Injection intra-veineuse de solution de glycose : Δ = — 1°,50. Mort au bout de 2h,5. Volume injecté : 540 centimètres cubes.

Sérum sanguin : Δ = — 0°,98. NaCl : 3gr,40 p. 1 000.

Pas de sérosité péritonéale.

Urines émises : 535 centimètres cubes. NaCl : 2gr,70 p. 1 000.

Exp. XVI. — Lapin de 2 450 grammes. Injection intra-veineuse de solution de glycose : Δ = — 1°,50. Mort au bout de 45 minutes. Volume injecté 545 centimètres cubes.

Sérum sanguin : Δ = — 0°,92. NaCl : 3gr,20. Glycose : 6gr,25 p. 1 000.

Sérosité péritonéale : Δ = — 0°,83. NaCl : 4 grammes. Glycose : 3gr,84 p. 1 000.

Urines émises pendant l'expérience : 150 centimètres cubes. Δ = — 0°,80. NaCl : 2gr,40. Glycose : 4gr,54 p. 1 000. Urine vésicale : 90 centimètres cubes. Δ = — 0°,80. NaCl : 2 grammes. Glycose : 5gr,55 p. 1 000.

Muscles :

Eau	71gr,00	p. 100
Cendres	3gr,79	—
NaCl	0gr,056	—

Exp. XVII. — Lapin de 2 580 grammes. Injection intra-veineuse de solution de glycose : Δ = — 1°,54. Mort au bout de 1h,30. Volume injecté : 900 centimètres cubes contenant 149gr,99 de glycose.

Sérum sanguin (laqué) : Δ = — 1°,01. NaCl : 2gr,8. Glycose : 5gr,88 p. 1 000.

Sérosité péritonéale (limpide) : 40 centimètres cubes. Δ = — 0°,92. NaCl : 2gr,8. Glycose : 8gr,33 p. 1 000.

Urines émises : 475 centimètres cubes. Δ = — 0°,82. NaCl : 2gr,8. Glycose : 5gr,55 p. 1 000.

Urine de la vessie : 53 centimètres cubes. Δ = — 0°,99. NaCl : 2gr,4. Glycose : 7gr,14 p. 1000.

Muscles ;

Eau	73gr,01	p. 100.
Cendres	2gr,34	—
NaCl	0gr,033	—
Glycose	1gr,25	—

Yeux. — Poids : 4gr,61.

Eau	85gr,25	p. 100.
Cendres	1gr,08	—
NaCl	0gr,396	—
Glycose	Quantité notable.	

Exp. XVIII. — Lapin de 2150 grammes. Injection intra-veineuse de solution de glycose : Δ = — 1°,39. Mort après injection de 600 centimètres cubes contenant 89gr,60 de glycose.

Sérum (légèrement laqué) : Δ = — 0°83. NaCl : 3 grammes. Glycose : 4gr,69 p. 1000.

Sérosité péritonéale (rouge) : 5cc,5. Glycose : 3gr,125 p. 1000.

Urines émises : 120 centimètres cubes. Δ = — 0°,80. NaCl : 3gr,20. Glycose : 4gr,347 p. 1000.

Urine vésicale : 80 centimètres cubes. Δ = — 0°,80. NaCl : 2gr,20. Glycose : 5gr,555 p. 1000.

Muscles :

Eau	73gr,78	p. 100.
Cendres	2gr,15	—
NaCl	0gr,05	—
Glycose	1gr,19	—

Yeux. — Poids : 5gr,46.

Eau	87gr,09	p. 100.
Cendres	0gr,915	—
NaCl	0gr,41	—

Exp. XIX. — Lapin de 2380 grammes. Injection intra-veineuse de solution d'urée : Δ = — 0°,24. Mort au bout de 1h,45. Volume injecté : 455 centimètres cubes contenant 2gr,619 d'urée.

Sérum (laqué) : Δ = — 0°,48. NaCl : 1gr,60. Urée : 2gr,52 p. 1000.

Pas de sérosité péritonéale.

Pas d'urines.

Exp. XX. — Lapin de 2260 grammes. Injection intra-veineuse de solution d'urée : Δ = — 0°,22. Mort au bout de 30 minutes. Volume injecté : 475 centimètres cubes contenant 2gr,98 d'urée.

Sérum sanguin (laqué) : Δ = — 0°,41. Urée : 4gr,10 p. 1000.

Sérosité péritonéale : $\Delta = -0^{\circ},50$. NaCl : 5 grammes. Urée : $7^{gr},20$ p. 1 000.

Urines vésicales : 10 centimètres cubes. $\Delta = -2^{\circ},82$. NaCl : $9^{gr},4$. Urée : $19^{gr},20$ p. 1 000.

Muscles :

Eau.	$77^{gr},12$	p. 100.
Cendres.	$1^{gr},88$	—
NaCl.	$0^{gr},062$	—

Exp. XXI. — Lapin de 2580 grammes. Injection intra-veineuse de solution d'urée : $\Delta = -1^{\circ},40$. Mort au bout de 45 minutes. Volume de solution injectée : 210 centimètres cubes contenant $8^{gr},50$ d'urée.

Sérum sanguin (laqué) : $\Delta = -0^{\circ},82$. NaCl : $1^{gr},80$. Urée : $8^{gr},28$ p. 1 000.

Pas de sérosité péritonéale.

Pas d'urine émise.

Sialorrhée abondante.

Exp. XXII. — Lapin de 2 400 grammes. Injection intra-veineuse de solution d'urée : $\Delta = -1^{\circ},43$. Mort au bout de 15 minutes. Volume de solution injectée : 280 centimètres cubes contenant $11^{gr},55$ d'urée.

Sérum sanguin (laqué) : $\Delta = -0^{\circ},88$. NaCl : $5^{gr},80$. Urée : $16^{gr},50$ p. 1 000.

Sérosité péritonéale (laquée) : 15 centimètres cubes. $\Delta = -0^{\circ},75$. NaCl : 6 grammes. Urée : $7^{gr},50$ p. 1 000.

Urines (teintées de sang) : 60 centimètres cubes dans la vessie. $\Delta = -1^{\circ},88$. NaCl : 3 grammes. Urée : $27^{gr},75$ p. 1 000.

Muscles :

Eau.	$76^{gr},53$	p. 100.
Cendres.	$2^{gr},13$	—
NaCl.	$0^{gr},048$	—

Lapin normal de 2 350 grammes.

Sérum sanguin : $\Delta = -0^{\circ},68$. NaCl : $7^{gr},4$ p. 1 000.

Muscles :

Eau.	$78^{gr},5$	p. 100.
Cendres.	$1^{gr},76$	—
NaCl.	$0^{gr},051$	—

Lapin normal de 2 600 grammes.

Muscles :

Eau.	$77^{gr},2$	p. 109.
NaCl.	$0^{gr},058$	—

Lapin normal de 2 800 grammes.

Sérum sanguin. NaCl : $7^{gr},45$ p. 1 000.

Muscles :

Eau.	76gr,34	p. 100.
Cendres	1gr,903	—
NaCl.	0gr,047	—

Yeux. — Poids : 6gr,29.

Eau.	87gr,45	p. 100.
Cendres	0gr,635	—
NaCl.	0gr,291	—

Lapin normal de 2350 grammes.

Sérum sanguin : $\Delta = -0°,70$. NaCl : 7gr,8 p. 1000.

Muscles :

Eau.	76gr,77	p. 100.
Cendres	2gr,54	—
NaCl.	0gr,059	—

Yeux. — Poids : 6gr.13.

Eau.	88gr,91	p. 100.
Cendres	0gr,655	—
NaCl.	0gr,397	—

Dans ces expériences, le volume des solutions injectées a toujours été excessif et supérieur à la dose mortelle. En effet, les injections ont été faites avec une rapidité plus grande que dans les expériences destinées à la mesure de la toxicité.

Voici réunis en un tableau les volumes de liquide injectés :

	VOLUMES DE SOLUTIONS INJECTÉES							
	SOLUTIONS HYPOTONIQUES				SOLUTIONS HYPERTONIQUES			
		c.c.				c.c.		
Chlorure de sodium.	I.	920 ou	396	par kil.	III.	905 ou	370	par kil.
—	II.	950	439	—	IV.	690	300	—
Sulfate de soude.	V.	770	350	—	IX.	270	118	—
—	VI.	960	384	—	X.	368	140	—
—	VII.	730	317	—	XI.	330	137	—
—	VIII.	850	607	—				
Glycose. . . .	XII.	620	331	—	XV.	540	276	—
—	XIII.	700	308	—	XVI.	545	222	—
—	XIV.	600	269	—	XVII.	900	381	—
					XVIII.	600	279	—
Urée	XIX.	455	191	—	XXI.	210	81	—
—	XX.	475	210	—	XXII.	280	116	—

Ces quantités excessives de solutions introduites dans les vaisseaux ont provoqué des efforts de régulation sans doute fort insuffisants, mais qui ne se sont pas moins accomplis dans les deux sens habituels : élimination au dehors et dérivation au dedans Aux actes de la première catégorie correspondent la diurèse et les éliminations complémentaires; à ceux de la seconde, la formation de transsudats et les changements dans la composition des tissus.

Sécrétions. — La diurèse a été fréquente après les injections hypertoniques. Nous avons eu notamment avec celles de glycose les quantités de 536, 528, 240 et 200 centimètres cubes d'urine, et avec celles de chlorure 1 005 et 140 centimètres cubes. Au contraire, elle a été nulle ou très modérée dans la plupart des cas après les injections hypotoniques.

Dans les cas où la comparaison a pu être faite entre les deux ordres de solutions pour une même substance, c'est la solution hypertonique qui a provoqué l'excrétion la plus forte de la substance injectée : ce résultat était facile à prévoir, puisque c'est cette solution hypertonique qui en introduisait la dose la plus élevée.

Voici les tableaux récapitulatifs de la quantité d'urine excrétée pendant les expériences et de la quantité de chlorures qu'elles renfermaient, lorsque la substance injectée n'était pas du chlorure de sodium :

	URINES EXCRÉTÉES			
	SOLUTIONS HYPOTONIQUES		SOLUT. HYPERTONIQUES	
Chlorure de sodium. .	I.	0 c.c.	III.	1005 c.c.
— . .	II.	0	IV.	140
Sulfate de soude . . .	V.	?	IX.	17
— . . .	VI.	20	X.	10
—	VII.	149	XI.	240
— . . .	VIII.	30		
Glycose	XII.	0	XV.	535
—	XIII.	5	XVI.	240
—	XIV.	105	XVII.	528
			XVIII.	200
Urée.	XIX.	0	XXI.	0
—	XX.	10	XXII.	60

	CHLORURE DE SODIUM EXCRÉTÉ			
	SOLUTIONS HYPOTONIQUES		SOLUTIONS HYPERTONIQUES	
		gr.		gr.
Sulfate de soude . . .	V.	?	IX.	0,05
— . . .	VI.	0,18	X.	0,04
— . . .	VII.	0,78	XI.	0,64
— . . .	VIII.	0,039		
Glycose	XII.	0	XV.	1,44
—	XIII.	traces	XVI.	0,54
—	XIV.	0,30	XVII.	1,43
			XVIII.	0,56
Urée.	XIX.	0	XXI.	0
—	XX.	0,09	XXII.	0,18

D'une façon générale, c'est le chlorure de sodium et le glycose qui ont provoqué le plus de diurèse, du moins en solution hypertonique. Mais il est remarquable de voir combien les résultats ont varié sous ce rapport d'une expérience à l'autre. Ainsi, avec les solutions hypotoniques, le sulfate de soude a produit tantôt une diurèse très faible de 20 centimètres cubes, tantôt une diurèse assez abondante de 149 centimètres cubes; et pour le glycose les variations vont de 0 à 105. Avec les solutions hypertoniques, si le glycose a toujours provoqué l'excrétion d'urines abondantes, il n'en a pas été de même du sulfate de soude qui a donné lieu à des variations de diurèse comprises entre 10 et 240 centimètres cubes. Ainsi, ce n'était ni la nature de la substance introduite, ni son degré de concentration qui étaient la condition déterminante principale de la diurèse.

Il y a lieu aussi de remarquer que la concentration de l'urine émise au cours de l'expérience n'était pas du tout en rapport avec celle de la solution injectée, ni avec celle du sang. Des injections hypertoniques élevant la concentration du sang d'une façon notable, peuvent provoquer l'émission d'urines faiblement concentrées, et les injections hypotoniques, abaissant la concentration du sang, ne provoquent pas toujours non plus l'évacuation d'urines très peu concentrées. C'est ce que montre le tableau suivant :

	Solution injectée	Δ	Sang Δ	Urine Δ
III.	Chlorure de sodium. .	— 1°,46	— 1°,08	— 1°
IV.	— . .	— 1°,50	— 0°,98	— 1°,14
VI.	Sulfate de soude . . .	— 0°,21	— 0°,44	— 1°,60
VII.	— . . .	— 0°,18	— 0°,46	— 0°,50
VIII.	— . . .	— 0°,17	— 0°,41	— 1°,74
IX.	— . . .	— 1°,23	— 0°,86	— 0°,74
X.	— . . .	— 1°,42	— 1°,00	— 1°,35
XI.	- . . .	— 1°,20	— 0°,82	— 0°,82
XVI.	Glycose.	— 1°,50	— 0°,92	— 0°,80
XVII.	—	— 1°,54	— 1°,01	— 0°,99
XVIII.	—	— 1°,39	— 0°,83	— 0°,80
XX.	Urée.	— 0°,22	— 0°,41	— 2°,82
XXII.	—	— 1°,43	— 0°,88	— 1°,88

Nous n'avons pas étudié les éliminations complémentaires par d'autres émonctoires que le rein.

Cependant nous avons noté, après une injection hypertonique d'urée, une sialorrhée abondante (exp. XXI). Bien que nous n'ayons pas dosé l'urée ainsi excrétée, il y a lieu de rapprocher ce fait expérimental de la sialorrhée urémique observée chez l'homme, et qui élimine une quantité parfois assez notable d'urée.

Transsudats. — La transsudation de sérosité a eu lieu sous forme d'œdème du tissu conjonctif dans 6 cas et sous forme d'ascite dans 13 cas. La sérosité ascitique a été comparée au sérum sanguin sous le triple rapport de la concentration moléculaire, du taux des chlorures et du taux de la substance injectée, lorsque celle-ci n'était pas du chlorure de sodium.

La *concentration moléculaire*, évaluée par la cryoscopie, s'est trouvée, dans les expériences d'injections hypotoniques, plus forte dans la sérosité que dans le sang. Comme la solution hypotonique, introduite en grande masse, a toujours abaissé assez notablement cette concentration dans le sang, il en résulte que, dans la sérosité, la concentration se rapprochait davantage du degré normal.

Dans les expériences d'injections hypertoniques, les résultats ont été variables : inférieure pour la sérosité à celle du sang dans les expériences X, XVI, XVII, XXII, elle a été

égale dans une autre (exp. IX) et supérieure dans une dernière (exp. IV). Mais toujours elle a dépassé notablement le degré normal. Il est vrai que la mort est survenue souvent plus vite après l'injection hypertonique qu'après l'injection hypotonique de la même substance, et que la solution hypertonique différait plus de la concentration normale des humeurs que la solution hypotonique : aussi les efforts de régulation qu'elle provoquait avaient-ils, en moins de temps, plus de difficultés à vaincre. Enfin le laquage fréquent des sérosités et du sang fait qu'on ne doit peut-être pas attribuer une importance et une précision très grande aux résultats cryoscopiques.

La teneur en *chlorures*, sauf dans deux cas (exp. VII et VIII), s'est toujours trouvée plus élevée dans la sérosité que dans le sérum, à la fois en cas d'injections hypotoniques et d'injections hypertoniques. Dans les deux ordres de cas, d'ailleurs, si l'on excepte l'injection hypertonique de chlorure de sodium, le taux des chlorures était très diminué dans le sang, à cause de la masse d'eau considérable introduite dans les vaisseaux. Il était donc, dans la sérosité, plus voisin du degré normal.

Quant à la *substance injectée* dans les veines, nous l'avons presque toujours trouvée en proportion plus forte dans le sang que dans la sérosité, aussi bien après les injections hypotoniques qu'hypertoniques. Il y a pourtant trois exceptions à cette règle : elles concernent une injection hypotonique d'urée (exp. XX) et deux injections hypertoniques de sulfate de soude (exp. X) et de glycose (exp. XVII).

En somme, la formation de la sérosité, qui représente une réaction de dérivation défensive, a entraîné hors du sang une certaine quantité d'eau et une proportion variable de la substance injectée. Mais, de plus, elle a entraîné aussi du chlorure de sodium, accompagnant l'eau, en proportion peu éloignée du taux normal, et supérieure au taux qu'il possédait dans le sang de l'animal en expérience.

Voilà des faits qui confirment pleinement nos conclusions antérieures, d'après lesquelles le chlorure de sodium accompagne l'eau d'une façon à peu près obligatoire dans

ses déplacements à travers l'organisme, afin d'accomplir son rôle régulateur et de maintenir dans les humeurs non seulement une concentration à peu près normale, mais encore une composition physico-chimique plus compatible avec les conditions physiologiques. En effet, il y a lieu de remarquer que, dans les expériences d'injections hypertoniques, s'il se fût agi simplement d'assurer la fixité de la concentration moléculaire totale, il eût suffi que le sang se débarrassât d'une certaine quantité de la substance injectée en excès; le passage simultané du chlorure de sodium n'eût pas été nécessaire. Mais, conformément à ce que nous avaient appris nos recherches antérieures, une solution pure de sulfate de soude, de glycose ou d'urée, à quelque degré de concentration que ce soit, ne peut être tolérée dans les tissus ou dans les séreuses, sans provoquer aussitôt l'afflux du chlorure de sodium, dont la présence est plus favorable aux éléments anatomiques.

Quant au mécanisme qui a présidé à la formation de la sérosité, il est évidemment complexe. On ne saurait invoquer simplement ici l'action du sulfate de soude, du glycose ou de l'urée déversés dans les tissus et y attirant l'eau de dissolution, accompagnée elle-même de chlorure de sodium. Aux doses massives que nous avons maniées dans nos expériences, l'eau en excès nécessite manifestement des efforts de régulation aussi impérieux que la substance dissoute, et sa sortie hors du sang n'est pas moins urgente. De plus nos injections massives provoquaient un excès de pression, une pléthore circulatoire, souvent un laquage du sang qui ne pouvaient manquer de modifier la perméabilité des vaisseaux, voire même de produire dans leurs parois des altérations susceptibles d'aller jusqu'à la rupture suivie d'hémorrhagie (exp. VII, VIII, IX, X, XVIII, XXII). Il y a, par suite, dans cet état physique des membranes, un facteur qui ne peut être négligé. Aussi la pathogénie de ces hydropisies ne saurait-elle être identifiée à celle que nous avons formulée pour les œdèmes par rétention. Ces derniers s'expliquent aisément par la chloruration excessive d'un organisme en état de rétention : c'est de ce mécanisme que relèvent les faits cli-

niques de M. Chauffard, de MM. Widal, Lemierre et Javal, et les faits expérimentaux observés par l'un de nous avec M. Lœper en injectant de petites quantités d'eau chlorurée chez les animaux rendus anuriques par la ligature du pédicule vasculaire des reins [1]. Mais nos expériences actuelles, par la brutalité de leurs effets et par la complexité des conditions pathogéniques de l'hydropisie, se rapprochent, par contre, de celles de Cohnheim et Lichtheim, de Magnus, d'Hallion et Carrion [2], dans lesquelles la rétention d'une substance en excès dans les tissus n'apparaît pas comme le principal facteur hydropigène.

Entre les deux ordres de faits que nous venons d'opposer, le seul point de ressemblance est que l'hydropisie, quel que soit son mécanisme, est, dans les uns comme dans les autres, une réaction régulatrice qui tend à rétablir l'équilibre de constitution des humeurs.

Yeux. — Il ressort de l'analyse des yeux que la composition de ces organes a été peu modifiée. La proportion d'eau est plus ou moins diminuée sous l'influence des injections hypertoniques; elle est à peu près normale après les injections hypotoniques. Quant au chlorure de sodium, ses variations paraissent s'être faites dans les limites de l'état physiologique.

Muscles. — L'analyse des muscles a donné quelques résultats intéressants. Deux termes doivent être considérés particulièrement : la teneur en eau et la teneur en chlore [3],

Pour une même substance injectée, d'une façon constante, la *proportion d'eau* renfermée dans les muscles est plus forte après les injections hypotoniques qu'après les injections hypertoniques. Ce résultat s'explique sans peine,

1. A. Chauffard, *Semaine médicale*, 11 avril 1900, p. 119; — Widal et Lemierre, *Soc. méd. des hôp.*, 12 juin 1903, p. 678; — Widal et Javal, *Soc. méd. des hôp.*, 26 juin; — Ch. Achard et M. Lœper, *Arch. de méd. expér.*, janv. 1903, p. 63.

2. Cohnheim et Lichtheim, *Virchow's Archiv*, 1877, Bd LXIX; — Magnus, *Arch. f. exper. Pathol. und Pharm.*, 1899, Bd XLII; — Hallion et Carrion, *XIII° Congrès internat. de méd.*, Paris, 1900, sect. de physiol.

3. Dans nos analyses de muscles, les valeurs indiquées pour les cendres n'ont rien de très rigoureux, et sont généralement très élevées, parce que, pour éviter la perte de chlorure, l'incinération s'est bornée à la production des cendres noires.

car la solution hypotonique, déjà plus riche en eau et plus pauvre en molécules dissoutes, a toujours été injectée en plus grande quantité que la solution hypertonique.

Cette différence d'hydratation du tissu musculaire est surtout accusée dans certaines expériences faites avec le chlorure de sodium et le glycose (expér. II et IV, XIII et XVI). Or, dans ces expériences, les animaux ont reçu de grandes quantités de solution (1/2 de leur poids de la solution hypotonique et 1/3 de la solution hypertonique de chlorure; 1/3 de la solution hypotonique et 1/4 de la solution hypertonique de glycose). En outre, ils ont résisté un certain temps, en présentant un écart de diurèse notable (0 contre 140 centimètres cubes pour le chlorure; 5 contre 240 centimètres cubes pour le glycose). Au contraire, la différence d'hydratation est négligeable dans le cas de l'urée (exp. XX et XXII), où moins de liquide a été injecté (1/4 de poids de la solution hypotonique et 1/8 de la solution hypertonique), où la mort est survenue rapidement, après une diurèse médiocre (10 et 60 centimètres cubes).

Par rapport au muscle normal, la différence d'hydratation n'est pas considérable, si ce n'est dans le cas de l'injection hypertonique de chlorure de sodium (exp. IV), où la proportion d'eau contenue dans le muscle est notablement diminuée (73 au lieu de 75 p. 100) : cette déshydratation s'explique par l'appel d'eau qui s'est fait des tissus vers le sang, et qui a dû être assez important à cause de la forte dose injectée (1/3 du poids du corps); elle s'explique aussi par la dérivation dans les tissus d'une proportion relativement forte de chlorure, fait qui est démontré par le dosage. Une déshydratation légère s'est produite aussi à la suite des injections hypertoniques de glycose, sans doute également à cause de la proportion assez élevée de liquide injecté (1/4 du poids) et à cause de la forte diurèse (528, 240 et 200 centimètres cubes).

Quant aux injections hypotoniques, elles ont accru en général l'eau des muscles, sauf dans le cas du chlorure, et dans celui de l'urée où peu de liquide a été injecté (1/5 du poids). L'hydratation la plus forte a été observée dans une

expérience (VIII) faite avec le sulfate de soude et où le volume d'eau injecté a atteint le chiffre le plus élevé par rapport au poids de l'animal (plus de la moitié du poids).

La teneur des muscles en *chlore* a été évaluée en chlorure de sodium, bien que, à l'état normal, ils renferment surtout du chlorure de potassium.

Il importe nécessairement d'envisager à part les expériences faites avec les solutions de chlorure de sodium, qui ont ajouté du chlore à l'organisme. L'injection hypertonique a augmenté la proportion de chlore dans le muscle; ce fait témoigne de la dérivation régulatrice qui s'est produite du sang vers les tissus; il est parfaitement conforme aux données déjà acquises sur la régulation des humeurs et la facilité d'échange des molécules chlorées. Quant à la solution hypotonique, il convient de remarquer qu'elle n'a pas produit l'effet inverse, c'est-à-dire hydratation avec diminution du chlore, mais plutôt un peu d'augmentation du chlore. En outre, le poids élevé des cendres indique l'introduction d'une assez forte proportion de substances minérales dans le muscle. Il y a donc lieu de penser que, dans cette expérience, le chlore total se compose non seulement du chlore incorporé à la fibre musulaire, mais du chlorure de sodium que renferme l'eau infiltrée dans le tissu conjonctif interfasciculaire.

Examinons maintenant les expériences faites avec d'autres substances et dans lesquelles le chlore trouvé dans les muscles vient exclusivement de celui qui existait déjà dans l'organisme au moment de l'injection. Une première remarque, analogue à la précédente, doit être faite : Si le muscle ne perdait ni ne recevait de chlore, l'hydratation produite par les injections hypotoniques devrait avoir pour effet d'abaisser toujours la proportion du chlore, ce qui n'est pas. D'autre part, si, pour rétablir la concentration du sang troublée par l'injection, le muscle cédait soit de son chlore lorsqu'elle est abaissée, soit de son eau lorsqu'elle est augmentée, on devrait toujours trouver dans ce muscle une proportion de chlore inférieure à la normale après les injections hypotoniques et supérieure après les injections

hypertoniques. Or il n'en est pas ainsi. Dans les expériences avec le glycose, la proportion du chlore musculaire est à peu près normale, après les injections hypotoniques et après deux des injections hypertoniques; elle est abaissée après une autre injection hypotonique. Dans les expériences avec le sulfate,. elle est notablement supérieure après une injection hypotonique et abaissée après deux autres.

Ces résultats s'expliquent bien mieux si l'on admet que les variations du chlore dépendent, non du chlore incorporé à la fibre musculaire, mais de celui qui, à l'état de chlorure de sodium, accompagne l'eau infiltrée dans le tissu conjonctif interfasciculaire. Cette infiltration, d'ailleurs, est habituellement peu considérable. Elle représente un diminutif de l'œdème. Et l'œdème musculaire, après les grandes injections intra-veineuses, est relativement rare, généralement peu prononcé et inégalement réparti suivant les cas. Aussi conçoit-on que l'hydratation saline, qui en est l'ébauche, présente aussi de grandes variations, et que sur un muscle donné elle existe dans un cas et manque dans un autre, suivant les aptitudes individuelles de chaque animal.

On comprend aussi que la teneur saline de l'eau d'hydratation ne se comporte pas comme l'hydratation globale du muscle qui donne toujours, comme nous l'avons vu, des résultats nettement opposés pour les injections hypotoniques et hypertoniques. En effet, nos expériences ont toujours introduit dans l'organisme un excès d'eau et un plus fort excès avec les solutions hypotoniques qu'avec les solutions hypertoniques : aussi l'hydratation totale est-elle toujours plus forte avec les premières qu'avec les secondes. Mais le chlorure de sodium nécessaire pour produire l'hydratation saline — si l'on met à part les expériences faites avec les solutions chlorurées — n'était pas introduit par les injections et ne venait que de l'organisme lui-même : il subissait un simple déplacement, une répartition différente. Par suite, le taux auquel il se trouvait dans l'eau infiltrée variait suivant le degré de la perturbation produite par l'injection et suivant l'état de la régulation. A cet égard la transsuda-

tion péritonéale, quand elle existe, peut nous donner des indications utiles, car il est vraisemblable que la sérosité imbibant les muscles est peu différente, chez le même animal, de celle qui est épanchée dans la séreuse.

A l'aide de ces données, examinons les résultats de nos analyses.

Une des expériences dans lesquelles le taux du chlore musculaire est le plus différent de l'état normal concerne une injection hypotonique de sulfate de soude (expér. VI). Elle nous montre une augmentation notable du chlore (environ le double) avec une augmentation assez légère de l'eau (4 p. 100). Si l'on en juge par la sérosité péritonéale, il est vraisemblable que l'hydratation saline du muscle s'est faite au taux d'environ $0^{gr},45$ p. 100. Or le chlorure incorporé aux fibres musculaires n'a sans doute pas dépassé le taux normal de $0^{gr},05$ p. 100, qui est 9 fois moindre. L'augmentation du chlore total trouvé dans le tissu s'explique donc avec une quantité relativement peu considérable du liquide interstitiel surajouté. On conçoit, par suite, que ce liquide interstitiel possède une concentration voisine de la normale, comme la sérosité péritonéale ($\Delta = - 0^{\circ},55$).

Dans une autre expérience (VII), faite également avec la solution hypotonique, le taux du chlore musculaire est, au contraire, un peu abaissé, l'eau étant un peu augmentée, ce qui fait présumer que le liquide interstitiel est hypotonique, et plus même que ne l'indique le degré cryoscopique de la sérosité péritonéale ($\Delta = - 0^{\circ},51$), faussé sans doute par suite de son mélange avec du sang. Il est à noter aussi que l'excrétion de chlorure par l'urine avait été assez abondante chez cet animal ($0^{\circ},78$).

Avec la solution hypertonique de sulfate, dans l'expérience X, le taux du chlore est augmenté d'environ 0,02, et l'eau à peu près normale, ce qui concorde bien avec l'idée que le liquide interstitiel est hypertonique comme la sérosité péritonéale ($\Delta = - 0^{\circ},90$), avec un taux de chlorure de sodium à peu près semblable (4,20 p. 1000) ; à ce taux, en effet, 5 p. 100 de sérosité saline seulement remplaçant 5 p. 100 d'eau simple dans le tissu musculaire, y intro-

duiraient le supplément de 0gr,02 de chlorure. Dans l'expérience XI, où il n'y a que peu de diminution de l'eau et d'augmentation du chlore, on note l'addition d'une certaine quantité de sulfate dans le muscle. Or si, à défaut de la sérosité péritonéale qui manquait chez cet animal, on se reporte au sérum sanguin, on trouve par le calcul qu'il suffit de 5 p. 100 de sérosité saline dans le muscle pour ajouter 0gr,06 de sulfate et 0gr,015 de chlorure de sodium : chiffres qui correspondent à ceux obtenus par le dosage pour ces deux sels.

Avec les solutions de glycose, hypotoniques et hypertoniques, le chlore des muscles, sauf dans l'expérience XVII, est à peu près normal, mais l'eau est augmentée dans le cas d'injection hypotonique et diminuée dans celui d'injection hypertonique. Ces données cadrent bien avec l'idée que le liquide interstitiel est, comme la sérosité péritonéale, hypotoniqne dans le premier cas, hypertonique dans le second, avec un taux de chlorure de sodium à peu près normal. Dans l'expérience XVII, qui concerne une injection hypertonique, l'eau est un peu diminuée, mais le chlore l'est beaucoup; ce fait est dû sans doute à ce que l'animal avait subi une déchloruration considérable. car il avait éliminé pendant l'expérience 1gr,43 de chlorure par l'urine, et la sérosité péritonéale était elle-même très pauvre en chlorure (2gr,8 p. 1000).

Enfin, avec l'urée, les chiffres des analyses diffèrent peu de l'état normal, et il est vraisemblable, vu la quantité relativement faible de liquide injecté et la rapidité de la mort, qu'il s'est épanché bien peu de liquide dans le tissu conjonctif des muscles.

En résumé, l'injection massive de solutions hypotoniques et hypertoniques dans les vaisseaux, poussée jusqu'à la mort, et par conséquent dans des conditions où le retour des humeurs à l'équilibre de constitution est impossible, a provoqué néanmoins des efforts de régulation dirigés dans les deux sens habituels : élimination au dehors, surtout sous forme de diurèse, mais variable et inconstante, et déri-

vation au dedans, sous forme des transsudats dans les séreuses et dans les tissus.

Les épanchements des séreuses, par leur concentration et leur teneur en chlore, s'écartent moins de l'état normal que le sang modifié par son mélange au liquide injecté. Dans la formation de ces traussudats, le chlorure de sodium accompagne l'eau, de manière à remplir son rôle de régulation humorale.

Dans les tissus, la proportion de l'eau est modifiée par les injections, les solutions hypotoniques tendant à les hydrater, les solutions hypertoniques à les déshydrater, par suite des échanges d'eau que la tendance régulatrice provoque entre le sang et les tissus. Quant aux variations du chlore dans les tissus, elles dépendent de facteurs multiples. Les seuls déplacements de l'eau, entraînant la dilution ou la concentration du chlore incorporé aux éléments anatomiques, ne suffit pas à les expliquer. Il y a lieu d'admettre que le chlorure de sodium infiltré dans les tissus avec le plasma interstitiel se déplace également.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Vaccination et sérothérapie antituberculeuses, par **L. Rimbaud** (*Thèse* de Montpellier, 1904).

Ce travail contient, outre une revue critique des tentatives d'immunisation antituberculeuses, l'exposé de recherches personnelles entreprises sous la direction du professeur Rodet.

L'auteur a préparé des extraits aqueux de ganglions tuberculeux non caséifiés, provenant de l'homme et du cobaye, et dans lesquels les bacilles étaient stérilisés par l'essence de thym. Il n'a pu, avec ces extraits, ni avec le sérum des animaux traités par ces extraits, obtenir une véritable immunité, ni guérir la tuberculose.

Toutefois, les extraits ont diminué la rapidité d'évolution de la maladie. Il s'agirait là d'immunité active, car les extraits communiquent au sérum des animaux traités des propriétés spécifiques et surtout la propriété agglutinative.

Le sérum des chèvres ayant reçu ces extraits n'est pas toxique. Il modère l'infection tuberculeuse chez le lapin et le cobaye.

L'auteur pense qu'il y aurait lieu de reprendre ces expériences en employant des doses plus fortes de sérum.

C. A.

La fonction adipogénique du foie dans la série animale, par **M[lle] C. Deflandre.** Thèse de doctorat ès sciences naturelles, Paris, 1903 (F. Alcan, éditeur, 1 broch. in-8° de 130 p. avec figures dans le texte.

Ce travail renferme une étude très consciencieuse de la fonction adipohépatique, étudiée à l'aide d'un grand nombre de pièces histologiques dans la série animale. Cette fonction est très générale et se retrouve déjà dès les premières ébauches de différenciation du foie, chez certains vers. Très développée chez les mollusques, elle se rencontre chez les crustacés, chez les vertébrés à sang froid, et à un moindre degré chez les vertébrés à sang chaud.

Un de ses caractères les plus remarquables est son intermittence. Chez un petit nombre d'animaux elle est continue avec renforcements

en certaines saisons; chez d'autres elle ne se manifeste qu'à certaines périodes de l'année, qui varient suivant les espèces; enfin chez d'autres, ses variations n'ont pas de périodicité régulière, mais sont en rapport avec certains phénomènes physiologiques non périodiques, comme la gestation et l'allaitement : c'est ce qui a lieu dans l'espèce humaine.

L'alimentation, la vie dans un milieu aquatique dont le corps reste isolé par une sécrétion huileuse, la fonction thermique de l'animal exercent une influence sur la fonction adipo-hépatique. Mais c'est à l'action de la vie génitale que revient la part la plus importante. C'est elle qui régit les variations saisonnières chez certains animaux.

La fixation de la graisse dans le foie se fait en grande partie sous forme de lécithines, de protagon, de jécorine, substances qui ont sur le développement embryonnaire une action considérable, non seulement comme réserves nutritives, mais comme excitants de la formation des tissus.

C. A.

Cours du Collège de France (1880-1904) et travaux du Laboratoire (1875-1904), par M. Ch.-A. François-Franck. — 1 vol. in-8 de 400 p. O. Doin, Paris.

Ce volume donne le résumé des recherches personnelles de l'auteur et de celles entreprises dans son laboratoire. On y trouve, notamment, une série d'études sur le système nerveux, la circulation, la respiration, la digestion et les sécrétions, la locomotion, la chaleur animale. Nombre de ces travaux ont été accomplis à l'aide de la *méthode grapho-photographique*, qui associe aux vues photo- ou cinématographiques, la fixation sur la même image des graphiques physiologiques.

M. François-Franck a donné dans ce volume un aperçu de ses études sur les expressions extérieures ou internes des émotions, sur la physio-pathologie du cœur, du cerveau, sur l'action des poisons.

Un certain nombre de travaux de ses élèves figurent aussi dans cet ouvrage, notamment ceux de MM. Hallion, Comte, D. Courtade, sur les injections salines, la physiologie de l'appareil urinaire, etc.

C. A.

Étude sur la tension intraoculaire, par Socor. *Bull. de la Soc. des médecins et naturalistes de Jassy*, n° 1, 1904, p. 1.

L'auteur a imaginé un manomètre différentiel qui permet de mesurer la tension intraoculaire, et s'en est servi pour diverses expériences.

Il a constaté que le sulfate d'atropine diminue d'abord la tension, puis l'accroît d'une façon durable. L'homatropine l'accroît fortement.

La duboisine est moins active et la cocaïne encore moins. L'ésérine diminue la tension : la pilocarpine, l'eucaïne, l'héroïne, la dionine et la tacamine agissent dans le même sens avec une activité décroissante.

L'iridectomie augmente la tension oculaire. La résection du sympathique cervical produit un abaissement qui n'est que temporaire. La ligature de la carotide primitive diminue la tension.

L'injection de solution de chlorure de sodium à 5 p. 1000 dans le corps vitré, qui est bien tolérée, augmente la tension, mais d'une façon tout à fait passagère, la résorption étant très rapide.

C. A.

Précis du paludisme, par **J. Crespin.** — 1 vol. in-12 de 320 p. Paris, A. Maloine, 1905.

Ce livre, qui renferme un exposé complet du paludisme, sera consulté avec fruit par tous les médecins exerçant dans les régions où sévit cette maladie, ainsi que par tous ceux qui voudront trouver des renseignements sur les divers points de pratique ou de théorie qui la concernent. Bien que l'auteur ait surtout en vue la partie clinique et thérapeutique, il n'a pas négligé les questions purement scientifiques, l'étude du parasite et du mécanisme de sa transmission.

Cet ouvrage figurera dignement à côté du traité classique de Laveran, qu'il résume dans son ensemble et qu'il complète sur plusieurs points plus récemment étudiés.

C. A.

Traité d'anatomie pathologique générale, par **Raymond Tripier**, professeur à la Faculté de médecine de Lyon. — 1 vol. grand in-8° de xii-1015 p. avec 239 figures en noir et en couleurs. Masson et Cie, éditeurs. . . . . 25 francs.

Cet ouvrage, empreint d'un caractère très personnel, n'a pas d'analogue dans la littérature médicale de notre pays, qui compte seulement de grands traités et de courts manuels consacrés à l'histologie pathologique spéciale. Il est divisé en quatre parties.

La première est consacrée à des considérations générales sur l'anatomie pathologique et ses rapports avec la biologie. On y remarque, entre autres vues originales, l'opinion que la karyokinèse n'existe que dans les organismes en voie de développement; pour l'auteur, les figures décrites comme des mitoses dans les processus pathologiques de l'adulte seraient faussement attribuées à la karyokinèse.

La seconde partie étudie les altérations des tissus qui ne s'accompagnent pas d'un changement de structure, c'est-à-dire l'hypertrophie, l'atrophie, la surcharge graisseuse et la nécrose.

Dans la troisième partie se trouve l'exposé de l'inflammation et de

ses théories pathogéniques à propos desquelles est faite une critique très vive de la phagocytose. Elle comprend la description des lésions de l'inflammation simple dans les différents tissus et organes, celle de la suppuration, des dégénérescences qui accompagnent l'inflammation (tuméfactions cellulaires, dégénérescences granulo-graisseuse, mucoïde, colloïde, hyaline, cireuse, amyloïde). Enfin elle renferme les phénomènes de la cicatrisation, les processus tuberculeux et syphilitiques.

L'histoire des tumeurs occupe la quatrième partie. Un rôle important est attribué aux troubles circulatoires dans leur développement et l'auteur les rapproche des inflammations.

L'ouvrage est illustré de très nombreuses figures fort claires et souvent fort belles, en noir et en couleurs.

C. A.

Manuel technique d'histologie, par **Ph. Stohr**, traduit par les docteurs **Toupet** et **Critzman**, *troisième édition française* complètement remaniée, d'après la dixième édition allemande, par le docteur **P. Mulon**, préparateur d'histologie à la Faculté de médecine. Préface du professeur **Cornil**. — 1 vol. grand-jésus de 514 pages avec 339 figures en noir et en couleur. Paris, G. Steinheil, 1904. 15 fr.

Ouvrage éminemment classique, le livre de Stohr contient, en même temps que l'indication des procédés de technique histologique les mieux appropriés à l'étude des éléments et des tissus en particulier, un exposé théorique de l'histologie, mis au courant des découvertes les plus récentes, notamment en ce qui concerne la cytologie.

Cet exposé est fait avec une grande clarté et la lecture en est non seulement facile, mais attrayante, grâce aux nombreuses et belles figures qui l'illustrent.

C. A.

L'eau de mer milieu organique, par **R. Quinton**. — 1 vol. in-8° de 500 p. Paris, Masson et Cie, 1904.

Cet ouvrage est rempli d'aperçus ingénieux et de détails intéressants sur le rôle des éléments minéraux et particulièrement du chlorure de sodium en biologie. Nous signalerons notamment les suivants. Les animaux peuvent être divisés en deux catégories, ceux dont le milieu vital est dans un état de concentration variable suivant le milieu extérieur, et ceux dont le milieu vital garde une concentration fixe malgré les fluctuations osmotiques du milieu extérieur, de même qu'on distingue les animaux suivant qu'ils ont une température variable ou constante. Les vertébrés sont ceux qui réalisent le mieux cette fixité osmotique.

Le milieu vital (sang, lymphe canalisée et interstitielle, plasmas

imbibant la substance fondamentale des tissus conjonctifs) possède, même chez les animaux supérieurs, une composition minérale qui, sauf pour la concentration, se rapproche beaucoup de celle de l'eau de mer. Il est vraisemblable que la vie animale est apparue sur notre globe dans le milieu marin.

La concentration saline des mers anciennes était, selon toute probabilité, moins forte que celle des mers actuelles, et devait se rapprocher de celle du milieu vital des vertébrés. Le vertébré apparaît, par suite, comme un conservateur extraordinairement tenace du degré de concentration ancestral de son milieu vital.

A ces considérations théoriques, d'une portée très générale, l'auteur a joint l'exposé de quelques recherches pratiques sur l'efficacité thérapeutique des injections d'eau de mer stérilisée.

C. A.

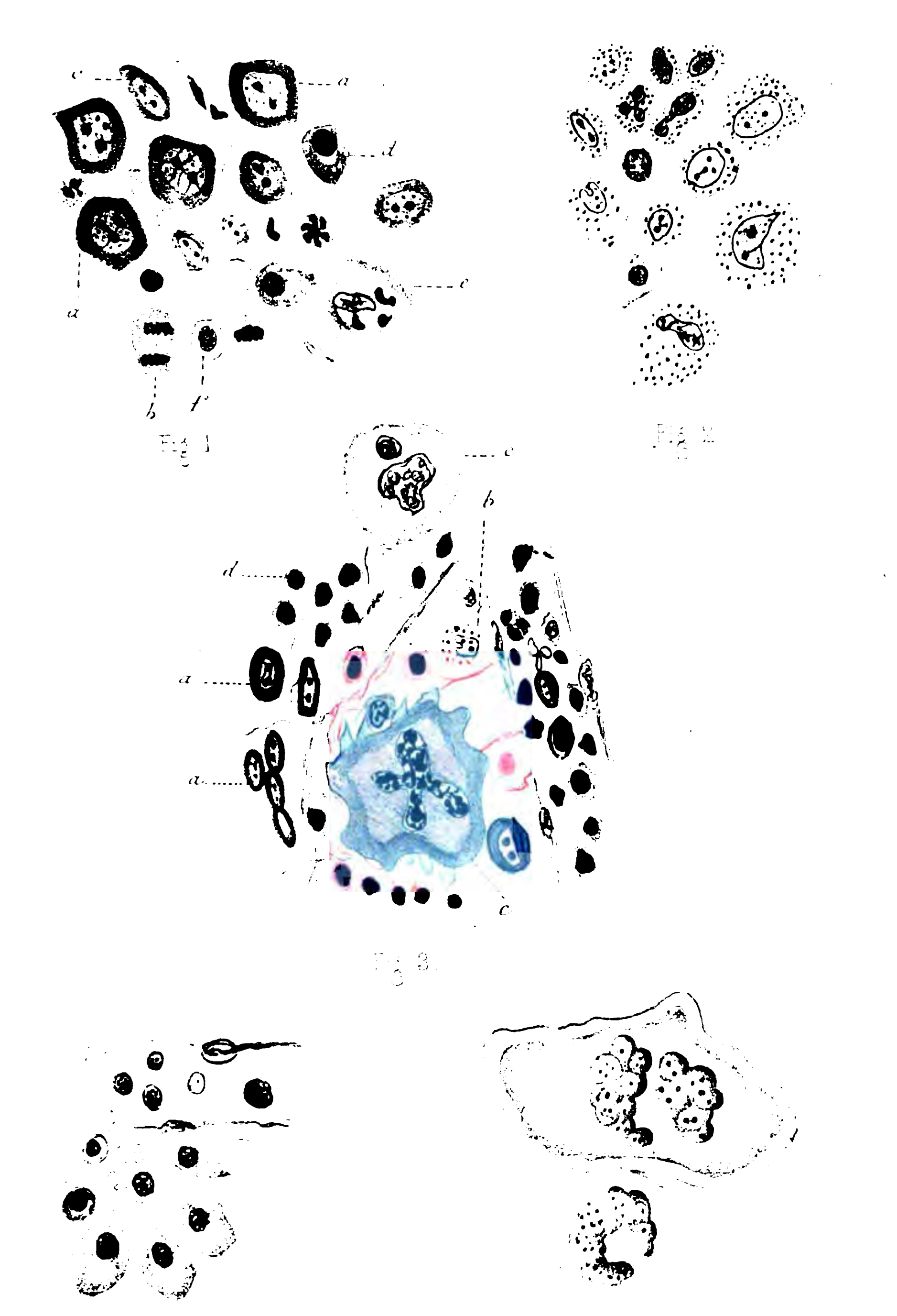
Annales de l'Institut Maragliano pour l'étude et la cure de la tuberculose et des autres infections. Gênes.

Le professeur Maragliano vient de fonder un nouveau recueil destiné aux travaux sur les maladies infectieuses et spécialement la tuberculose.

Le second fascicule, paru en septembre 1904, comprend une série de mémoires dus aux collaborateurs de l'éminent directeur de l'Institut de Gênes. Ils portent sur l'infection tuberculeuse suraiguë et l'action défensive du sérum, sur la tuberculose des singes, sur l'absorption digestive des milieux défensifs contre la tuberculose, sur le passage des agglutinines et antitoxines tuberculeuses dans le lait et leur absorption par le tube digestif, sur l'action du plasma musculaire des animaux sains et immunisés sur le bacille de Koch, sur la vaccination contre la tuberculose et le passage des principes immunisants dans le lait.

C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.


a
b
c
d
e
f
Fig. 1
Fig. 2
Fig. 3
Fig. 4
Fig. 5

17e Année. **Mars 1905.** **N° 2.**

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

LES MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE LA RATE PENDANT LA DIGESTION DES ALBUMINOIDES

PAR

MM. les Drs Carmelo CIACCIO et Benedetto PIZZINI

(TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PATHOLOGIE MÉDICALE DÉMONSTRATIVE DE L'UNIVERSITÉ DE NAPLES, M. LE Pr P. F. CASTELLINO)

(PLANCHE V.)

C'est un fait connu que la rate s'hyperémie et augmente de volume pendant la digestion. Ce fait, que Schiff avait mis en relation avec l'activité digestive de la glande pancréatique, fut mis en rapport par Baccelli, il y a plusieurs années, avec la production de pepsine par les glandes pepto-gastriques.

Dès 1862, Schiff, comparant le pouvoir protéolytique du suc pancréatique de chiens avec et sans rate, observa que, tandis que chez les premiers il augmentait parallèlement à la turgescence splénique, il était toujours minime, ou tout à fait absent chez les seconds. Cela porta l'éminent physiologiste à conclure que la rate doit jouer un rôle prépondérant dans l'élaboration de la trypsine.

Cette doctrine, vivement combattue après la découverte du zymogène tryptique faite par Heidenhain, fut plus tard reprise et modifiée par Herzen. D'après cet auteur, la rate ne fournit au pancréas les matériaux nécessaires à la fabrication

d'aucun de ses ferments, comme on l'avait cru par erreur, mais elle élabore et verse dans le courant sanguin, pendant la digestion, une substance capable de transformer le trypsinogène en trypsine. L'existence de cette substance, dit Herzen, pendant qu'elle concilie parfaitement les vues de Schiff avec les faits établis par Heidenhain, est d'autre part une condition *sine qua non* pour que le zymogène devienne ferment actif et que la digestion tryptique se produise.

Des recherches plutôt récentes de Gachet et Pachon confirment pleinement cette manière de voir. D'autres auteurs, au contraire, font à Herzen les mêmes objections qu'on avait faites à Schiff, soutenant que même l'infusion pancréatique d'animaux précédemment privés de rate peut digérer l'albumine et la fibrine. Pawlow, qui appartient à ces derniers, affirme qu'une seule substance peut vraiment activer la faculté digestive de la trypsine, mais cette substance d'origine intestinale, c'est l'*entérokinase*, découverte et étudiée par lui-même et par son école. Cette affirmation cependant est contredite par le fait, qu'une substance tout à fait analogue et capable de transformer le trypsinogène en trypsine a été aussi découverte par Delezenne dans les leucocytes.

Comme on voit donc, l'importante question de l'influence splénique sur la digestion pancréatique se présente aujourd'hui notablement compliquée.

Malgré tant de recherches, souvent si ingénieuses, les opinions sont encore discordantes sur ce sujet; c'est qu'il y a encore de nouveaux faits à établir, avant de pouvoir conclure d'une manière définitive.

C'est précisément un de ces faits, une de ces lacunes, que nous avons essayé de combler, en étudiant les modifications histologiques que subit la rate pendant la digestion des albuminoïdes.

Nos recherches ont été exécutées sur des chiens adultes et de taille moyenne. A quelques-uns d'entre eux la rate a été extirpéee en pleine période digestive (c'est-à-dire 2 à 5 heures après un repas plutôt abondant de chair de bœuf), à d'autres — pour établir une comparaison exacte — après

un jeûne plus ou moins prolongé (de 24 à 48 heures).

Nous allons exposer d'une manière détaillée tout ce que nous avons observé dans les deux cas, c'est-à-dire dans la rate à jeun et dans la rate extirpée pendant la digestion.

Méthodes de recherche. — La rate extirpée aux animaux et coupée en tranches minces avec le rasoir a été fixée en plusieurs liquides; nous avons eu les meilleurs résultats avec le liquide de Dominici et celui de Bouin, et en partie aussi avec le liquide de Zenker. Les pièces convenablement lavées ont été traitées d'après les règles techniques habituelles. La coloration a été exécutée sur les coupes avec des mélanges colorants variés : hématéine et éosine, safranine et vert lumière ou induline, mélange Biondi-Heidenhain, mélange de Pianese, et tout spécialement coloration de Dominici (éosine-orange-bleu de toluidine, etc., etc.).

Avant de décrire les modifications histologiques de la rate pendant le jeûne et pendant la digestion des albuminoïdes, nous croyons utile de consacrer quelques mots aux apparences macroscopiques de cet organe. Pendant le jeûne, la rate apparaît notablement diminuée de volume, sa capsule est rugueuse, ses bords anguleux. A la section, les corpuscules de Malpighi sont petits et presque égaux entre eux; les trabécules connectives ressortent à cause de la couleur brune peu intense de la pulpe, de laquelle il ne sort que peu de sang par la pression.

La rate examinée en pleine période digestive, 3 à 5 heures après un abondant repas de viande, se présente notablement agrandie, la capsule tendue, les bords arrondis. A la section les corpuscules de Malpighi se montrent hypertrophiés et inégaux entre eux en grandeur. La pulpe se présente avec une couleur rouge brun intense et la pression en fait couler beaucoup de sang. Cette réaction n'est cependant pas égale chez tous les sujets; elle varie au contraire, bien qu'avec de petites oscillations, d'un individu à l'autre.

Examen histologique. — En faisant la description histologique, nous croyons convenable de faire précéder la des-

cription de la rate d'animaux à jeun à celle de la rate d'animaux en pleine période digestive, afin que l'on puisse établir la nécessaire comparaison de l'organe dans les deux différentes périodes.

Rate de chien à jeun. — Pour la commodité de l'étude, nous pouvons distinguer dans la rate trois territoires principaux : la capsule avec ses émanations ; les artères terminales avec leur gaine lymphatique périvasculaire, qui constituent les corpuscules de Malpighi ; un tissu où la circulation est lacunaire et veineuse, qui constitue la pulpe splénique.

1° La capsule fibreuse qui enveloppe l'organe est faite de cellules et de fibres connectives et élastiques, auxquelles s'ajoutent en médiocre quantité des fibro-cellules musculaires. Les éléments connectifs sont des cellules allongées avec des noyaux fusiformes et un protoplasma peu abondant, comme les cellules du tissu connectif en général ; il ne manque cependant — quoique rarement à l'état de jeûne — des cellules rondes et des *mastzellen* d'Ehrlich, en nombre médiocre. Ces dernières, mononucléaires avec noyau ovale et avec de rares granules de chromatine, ont un protoplasma à granules métachromatiques, tantôt régulier, rond ou ovale, tantôt irrégulier, représentant dans quelques cas des formes de passage aux clasmatocytes de Ranvier. Dans la capsule sont creusés des vaisseaux lymphatiques assez rétrécis, presque virtuels, pendant le jeûne. De cette capsule partent de fortes cloisons connectives ayant la même structure, avec la différence que les mastzellen sont un peu plus rares, les fibres musculaires lisses plus abondantes, et que, quelquefois, on voit des veines dans leur épaisseur. Au fur et à mesure que ces cloisons pénètrent dans l'intérieur de l'organe, elles deviennent plus minces et s'arrêtent complètement à proximité des corpuscules de Malpighi.

2° Chez un animal à jeun, les corpuscules de Malpighi se présentent peu développés, égaux entre eux, avec l'artère centrale située symétriquement au centre, avec peu ou point de différenciation cellulaire. Pour commodité d'étude, nous pouvons considérer le corpuscule de Malpighi comme une

artère, dont la gaine péri-artérielle est très développée et richement infiltrée de leucocytes. De cette manière, nous pouvons distinguer dans cette gaine un tissu de soutien, les vaisseaux, et les éléments lymphoïdes ou mobiles.

a) Le tissu de soutien est constitué de fibrilles connectives à noyau allongé et avec très peu de protoplasma. Ce système trabéculaire se confond d'une part avec l'artère centrale et de l'autre avec un système de fibres et de cellules connectives disposées à la périphérie du corpuscule de Malpighi et parallèles à l'artère centrale.

b) Les vaisseaux sont constitués par des capillaires lymphatiques et sanguins, les uns et les autres presque virtuels à l'état de jeûne, si bien qu'il n'est possible d'observer aucune hématie. Les vaisseaux lymphatiques deviennent plus évidents à la périphérie du corpuscule et se disposent parallèlement à l'artère centrale, de sorte qu'ils contribuent ainsi, avec les éléments connectifs, à séparer de la pulpe splénique le corpuscule malpighien.

c) Les éléments mobiles se trouvent entre les mailles du connectif du follicule; ils sont étroitement entassés et en grande partie isomorphes entre eux. La plupart d'eux, en effet, sont constitués par de petits mononucléaires avec noyau fortement colorable à cause de la présence de gros granules de chromatine, et dont le protoplasma est si rare que parfois on n'arrive point à le démontrer. Ces derniers éléments sont en grande partie des lymphocytes ou cellules embryonales de Saxer, ou cellules hyalines de Renaut. Les grands mononucléaires sont rares dans le follicule; rares sont aussi les macrophages, et encore plus rares les plasmazellen et les mononucléaires basophiles; on observe, par contre, de fréquentes mastzellen, éparses sans ordre, et qui sont identiques dans leurs caractères à celles de la capsule et des cloisons qui en dérivent.

3° La pulpe splénique se distingue nettement par sa circulation veineuse. Celle-ci est représentée non seulement par les veines éparses çà et là, ou creusées dans l'épaisseur des cloisons connectives, mais aussi par les sinus et les lacunes veineuses. Tout ce système vasculaire n'est que

difficilement visible pendant le jeûne, où même les lacunes sont peu apparentes. Au milieu des sinus veineux se trouve épars un tissu lymphoïde semblable à celui des territoires folliculaires ou corpuscules de Malpighi : il est constitué par les lacunes veineuses sus-mentionnées, représentant une circulation semblable à celle des animaux inférieurs, et par des groupes de cellules lymphoïdes ayant comme soutien un système connectif encore plus développé que celui des corpuscules de Malpighi. Les éléments lymphoïdes n'ont rien de caractéristique et pour leur description nous renvoyons à ce que nous avons dit à propos des nodules de Malpighi. Les hématies éparses parmi les éléments lymphoïdes sont rares, et ce n'est que très rarement que l'on peut rencontrer, comme Dominici l'a vu chez le lapin, quelques hématies nucléées et quelques petits mégakaryocytes. Les sinus veineux et les veines présentent dans leur intérieur de rares hématies et de rares éléments lymphoïdes. La leucolyse et l'hémolyse sont, à leur tour, très peu évidentes, et cela a aussi sa raison dans le fait que les macrophages sont extrêmement rares.

Pour résumer tout ce que l'on observe dans la rate des chiens à jeun, on peut dire :

1° Que le pouvoir lymphopoïétique et hémolytique est réduit au minimum;

2° Que la réaction myéloïde est presque absente ou très pauvrement représentée.

Rate de chien pendant la digestion. — Nous suivrons également ici l'ordre sus-indiqué, décrivant d'abord la capsule et ses émanations, puis les corpuscules de Malpighi et la pulpe splénique.

1° La capsule, comparativement à l'état de jeûne, ne présente de spécial que ce qui suit. Les cellules connectives dont elle est constituée présentent un noyau plus grand, plus riche en chromatine et moins allongé; en outre, on peut souvent reconnaître autour de lui une zone de protoplasma homogène on finement granuleux, teint en rose par la coloration de Dominici. Les mastzellen semblent être plus rares. On observe les mêmes caractères dans les cloisons

qui émanent de la capsule, et dont les veines sont souvent énormément dilatées et pleines de corpuscules blancs et d'hématies.

2° Les corpuscules de Malpighi, observés à faible grossissement, se présentent hypertrophiés, avec un centre germinatif (centre germinatif de Flemming) dans la plupart d'entre eux, et avec une zone lymphoïde qui l'environne et dans laquelle est située l'artère, comme il a été noté aussi par Bezançon et Dominici. Ils ne sont pas nettement limités de la pulpe environnante, mais se perdent insensiblement en elle. Nous décrirons d'abord le tissu de soutien, puis les vaisseaux, et enfin les cellules dont le follicule résulte.

a) Le tissu de soutien est constitué par les fibres et cellules connectives ordinaires, formant un réseau à mailles qui, d'une part, se joint à l'artère, et de l'autre, se perd dans le tissu de soutien de la pulpe splénique. Les cellules connectives, au lieu d'être réduites, comme à jeun, au seul noyau environné d'une mince bordure protoplasmatique, se présentent plus grandes, avec un protoplasma plus abondant, et prennent quelquefois l'apparence de gros macrophages; il nous a même souvent été possible d'observer dans le protoplasma de quelques-unes de ces cellules non encore mobilisées des résidus de leucocytes en digestion; ce qui démontre que la phagocytose est souvent précoce dans ces éléments.

b) Les vaisseaux sanguins et lymphatiques sont dilatés, les premiers pleins d'hématies, les seconds d'éléments lymphoïdes : et ce dernier fait est peut-être la cause pour laquelle le follicule n'est pas bien délimité, à la périphérie, de la pulpe environnante. Les capillaires sanguins sont quelquefois très fortement remplis d'hématies et de leucocytes polynucléaires.

c) Il est maintenant particulièrement intéressant d'établir quelles sont les différentes espèces d'éléments lymphoïdes qui se trouvent dans le follicule. Elles sont assez nombreuses, et nous pouvons les classer ainsi :

α) Lymphocytes et petits mononucléaires occupant la

périphérie du corpuscule. Ils ne présentent rien de caractéristique, excepté quelques-uns qui sont en voie de division indirecte.

β) Mononucléaires de grande taille, dont les caractères sont semblables à ceux des petits mononucléaires.

γ) Mononucléaires basophiles. Ceux-ci présentent un certain intérêt, parce que, tandis qu'ils sont très rares chez les animaux à jeun, ils sont au contraire très nombreux pendant la digestion. Nous allons en examiner la forme, la grandeur, la distribution et la structure. Leur forme est ovale, ronde ou légèrement polyédrique; leur grandeur varie de celle d'un petit à celle d'un gros mononucléaire; quant à leur distribution, ils sont épars en rares exemplaires à la périphérie, tandis qu'ils occupent presque entièrement le centre, où ils constituent le *centre germinatif* de Flemming.

Leur structure, parfaitement égale chez les petits et chez les plus gros d'entre eux, présente les caractères suivants. On observe un gros noyau de forme ovalaire ou ronde, qui occupe les 3/4 de la cellule, et dont la chromatine est disposée d'une manière si caractéristique qu'il est très facile de distinguer ces cellules d'autres semblables. Elle est constituée, en effet, par 2 ou 3 grosses granulations centrales, anguleuses, intensement colorées en bleu foncé (orange-éosine-bleu de toluidine), qui au moyen de minces fils chromatiques s'unissent à d'autres petites granulations, éparses çà et là, en petit nombre, dans tout le noyau. Le protoplasma entoure comme un halo le noyau et se présente tantôt plus, tantôt moins développé; il a un contour curviligne ou légèrement polyédrique, et il est finement granuleux. Les granules se montrent plus évidents, lorsque la cellule est en karyokinèse. Quant aux affinités tinctoriales, le protoplasma se colore en rose pâle par l'hématéine et éosine, ou par l'hématoxyline férrique et éosine; en rouge brique par la safranine, et en bleu ou bleu-violet par l'éosine-orange-bleu de toluidine. Il est donc basophile, et ces cellules correspondent, en d'autres termes, aux lymphogonies de Benda, aux cellules germinatives de Flemming, et aux mononucléaires basophiles de Dominici. Parmi ces

éléments on en trouve, en quantité variable, d'autres semblables, qui en diffèrent cependant par le noyau, qui est plus clair, et par la chromatine nucléaire, qui est disposée sous forme de deux ou trois petites granulations centrales et d'autres petits granules périphériques. Ces dernières cellules ressemblent parfaitement aux myélogonies de Benda, aux cellules médullaires de Cornil, et aux myélocytes basophiles de Dominici.

δ) Outre les cellules précédentes, il y en a d'autres dont le protoplasma est également basophile, mais présente ordinairement un espace plus clair autour du noyau, qui se trouve à l'un des pôles de la cellule, et qui est intensement coloré et petit. Ces éléments, qui n'ont pas une disposition spéciale et qui sont plutôt rares, ne représentent autre chose que les plasmazellen de Unna, cellules qui, à ce qu'il paraît, sont d'origine leucocytaire, contrairement à l'opinion de cet auteur, mais en accord avec celle de Marskalko et de Dominici.

ε) On observe enfin, épars çà et là, spécialement dans la zone périphérique du corpuscule, de gros éléments qui présentent les caractères suivants : forme arrondie ou irrégulière, grandeur souvent notable; noyau relativement petit, en fer à cheval, légèrement coloré par la couleur basique, et situé à la périphérie de la cellule; protoplasma abondant, vacuolisé et contenant des corps plus ou moins irréguliers et intensement basophiles, qui représentent des résidus leucocytaires (« tingible körper » de Flemming). Ces cellules sont évidemment des macrophages, et non pas, comme quelques-uns l'ont affirmé, des éléments de passage entre les mononucléaires et les polynucléaires.

A ces derniers éléments cellulaires est lié le processus d'hémolyse et de leucolyse qui a lieu dans le corpuscule. Celui-ci peut contenir, pendant la digestion, une quantité vraiment extraordinaire de leucocytes polynucléaires, dont le noyau subit toutes les phases dégénératives, devenant plus petit, pycnotique, et enfin se fragmentant et constituant précisément les « tingible körper » de Flemming. Ces restes de leucocytes peuvent, comme nous l'avons déjà dit,

se trouver inclus dans le protoplasma des vrais macrophages ou bien libres, disséminés parmi les éléments lymphoïdes du corpuscule.

Pour résumer maintenant les modifications que subissent les corpuscules de Malpighi pendant la digestion, nous pouvons dire :

1° Qu'il existe une hyperproduction d'éléments lymphoïdes (hyperproduction attestée par le karyokinèse), et que ces éléments, qui se sont différenciés des petits mononucléaires, constituent les grands mononucléaires, les plasmazellen, les macrophages et les mononucléaires basophiles;

2° Qu'il existe un commencement de transformation myéloïde, limité à la production de myélocytes basophiles, qui proviennent probablement des mononucléaires basophiles;

3° Qu'il existe une assez grande destruction de polynucléaires (leucolyse).

Modification de la pulpe splénique. — Nous étudierons dans celle-ci la charpente connective, les vaisseaux et les éléments cellulaires.

1° La charpente connective est constituée par des cellules et des fibres connectives, qui ne sont qu'une émanation des cloisons, constituant un réseau adénoïdien dans lequel sont situés les éléments propres de la pulpe splénique. Les cellules connectives montrent un noyau généralement bien évident et colorable, ovale ou arrondi, et une assez grande zone protoplasmique dans laquelle il n'est pas rare de rencontrer des leucocytes englobés.

2° Les vaisseaux sont constitués par des veines, sinus et lacunes veineuses. Tout ce système veineux se présente énormément dilaté et plein d'éléments figurés, surtout les sinus au-dessous de la capsule, qui à l'état de jeûne sont à peine reconnaissables. Les sinus veineux et les veines sont circonscrits par un endothélium qui pendant la digestion acquiert des caractères importants : il se tuméfie comme dans les processus inflammatoires (Cornil), son noyau devient grand, ovale ou rond, le protoplasma abondant et finement granuleux. Au plus haut degré de leur dévelop-

pement, ces cellules se détachent et tombent sous forme d'éléments mobiles dans la lumière vasculaire, où elles jouent le rôle de macrophages. Dans les sinus et dans les veines abondent les leucocytes et les hématies, qui sont si rares à l'état de jeûne.

Quant aux éléments cellulaires que l'on rencontre dans la pulpe splénique pendant la digestion, ils sont de plusieurs espèces et peuvent être classifiés comme il suit :

a) Lymphocytes et petits mononucléaires, groupés surtout autour des vaisseaux.

b) Gros mononucléaires.

c) Macrophages. Ceux-ci ont la même structure que ceux du corpuscule de Malpighi, c'est-à-dire ils ont un protoplasma abondant, et dans celui-ci des globules rouges en voie de digestion et des masses de pigment dérivant de la digestion de ces globules.

d) Plasmazellen. Elles sont éparses dans toute la pulpe splénique en nombre plutôt exigu; parfois elle s'accumulent de préférence autour des vaisseaux, en nombre de 5 ou 6, même plus.

e) Mononucléaires basophiles de différente taille, épars çà et là en nombre peu notable, et présentant souvent des figures karyokinétiques.

f) Myélocytes basophiles. Ces éléments, comme nous l'avons vu, sont rares dans le corpuscule de Malpighi; dans la pulpe, au contraire, ils sont plutôt nombreux et se distinguent clairement des précédents par la disposition de la chromatine nucléaire. Ils ont une grandeur variable, et se trouvent épars, isolés, ou bien ils forment des amas. C'est au milieu de la pulpe qu'on en trouve le plus grand nombre.

g) Myélocytes neutrophiles. Ils se trouvent également disséminés dans la pulpe et parfois, aussi réunis en groupes. On en rencontre plusieurs formes qui peuvent être considérées comme des stades de transition. Chacune de ces formes présente des variations dans le noyau, qui peut être ovale, réniforme ou en fer à cheval ; le protoplasma est chargé de granulations punctiformes et de différentes grandeurs.

h) Leucocytes polynucléaires neutrophiles. Il y en a de deux sortes, quelques-uns se trouvent dans une phase dégénérative évidente; d'autres, par contre, montrent clairement, par les caractères du noyau et du protoplasma, qu'ils sont d'origine locale, d'autant qu'ils peuvent se trouver au milieu d'autres myélocytes granuleux.

i) Hématies nucléées, très rares à jeun, si bien qu'il faut observer plusieurs coupes pour en rencontrer une, elles ne sont pas également nombreuses chez tous les sujets : chez quelques-uns nous en avons observé un nombre médiocre, chez d'autres une quantité vraiment extraordinaire, c'est-à-dire autant qu'on peut en rencontrer dans la moelle des os. Ces éléments sont caractéristiques par leur noyau, petit, rond et intensément coloré par les couleurs basiques, ainsi que par un halo protoplasmique périnucléaire, plus ou moins développé et clairement visible.

Ils sont disséminés dans la pulpe sans ordre, parmi les éléments de la série blanche, dans les sinus et dans les lacunes veineuses. Il s'agit ordinairement de normoblastes, bien rarement on rencontre quelque mégaloblaste.

l) On rencontre enfin dans la pulpe un autre élément de la série myéloïde; le mégakaryocyte de Howel ou « cellule à noyau en gemmation » de Bizzozzero. A l'état de jeûne, ces cellules, comme nous l'avons vu, sont très rares ; pendant la digestion, au contraire, on les rencontre facilement. et chez quelques sujets leur nombre est même très considérable. Quelle est leur distribution? Les mégakaryocytes peuvent se rencontrer isolés ou réunis en nombre de 2 ou 3, disséminés dans toute la pulpe splénique; mais c'est surtout au niveau de la zone sous-capsulaire qu'ils abondent. Leur grandeur varie depuis celle d'un gros myélocyte jusqu'aux dimensions d'une cellule tout à fait énorme. Leur structure, qui varie suivant la grandeur, est toute spéciale, et l'on rencontre, à cet égard, tous les détails si magistralement décrits par Heidenhain et par Trambusti. Nous pouvons distinguer, en général, les formes suivantes :

1° Des cellules dont le noyau, gros, riche en chromatine, se présente légèrement bourgeonné, et dont le protoplasma

est relativement abondant avec des granules très fins, colorables par les couleurs basiques.

2° Des cellules ayant le noyau toujours plus ramifié, avec de gros granules chromatiques, qui sont bien mis en évidence spécialement par l'hématoxyline ferrique, et avec le protoplasma différencié en deux zones, l'une claire et étroite, l'autre périphérique, finement granuleuse.

3° Des cellules semblables aux précédentes, mais dans lesquelles on rencontre à la périphérie une troisième zone pourvue de vacuoles (indice d'un phénomène sécrétoire, d'après Trambusti).

Tous ces détails de structure, sur lesquel nous ne croyons pas opportun de nous étendre davantage, peuvent apparaître plus ou moins évidents, selon que l'on emploi des fixations plus ou moins convenables, et des colorations multiples. Des préparations microscopiques très élégantes, qui nous ont permis d'étudier les plus fins et délicats détails de structure, ont été obtenues par nous en fixant les pièces dans le liquide de Zenker et en colorant les coupes par le mélange de Pianese (fuchsine acide, jaune Martins et vert de malachite).

Toutes les formes de mégakaryocytes décrites jusqu'à présent ne sont généralement par bien limitées à la périphérie : la zone périphérique de leur protoplasma a d'abord un contour indécis, plus tard, à mesure, que le volume de la cellule augmente, elle acquiert de minces prolongements qui se perdent dans le tissu environnant. Un fait remarqué par plusieurs auteurs (Heidenhain, Trambusti, Foà, etc.), et que personne ne met plus aujourd'hui en discussion, c'est la présence, à l'intérieur de ces cellules, de leucocytes qui, d'après la plupart des auteurs, ne sont que des éléments phagocytés. Quant à nous, tout en ne mettant pas en doute le pouvoir phagocytaire des mégakaryocytes, nous tenons à déclarer que ce n'est que très exceptionnellement que nous avons rencontré ce fait.

Il reste maintenant à établir d'où les mégacaryocytes tirent leur origine, et comment se produit leur destruction dans le parenchyme splénique. Nous dirons à ce propos que

leur genèse est réglée par deux facteurs : grossissement des myélocytes basophiles et division ; quant à cette dernière, elle peut être directe ou indirecte, karyokinèse, qui quelquefois peut être aussi pluripolaire. Leur destruction a lieu d'une manière plutôt rapide en parcourant les phases suivantes : le noyau entre en karyolyse et se dissout peu à peu dans le protoplasma, jusqu'à ce que, à sa place, on voie simplement une ombre ; dans d'autres cas, le noyau devient uniformément coloré et petit (pycnose) et finit enfin par disparaître. Le protoplasma, à son tour, perd peu à peu sa structure complexe et finit lui aussi par se désagréger et se fragmenter.

Pour résumer, nous constatons dans la pulpe splénique pendant la digestion :

1° Une hyperproduction de tissu lymphoïde, se manifestant par la formation de gros mononucléaires, de mononucléaires basophiles, de plasmazellen et de macrophages.

2° Production de tissu myéloïde, total et complet chez quelques sujets, c'est-à-dire représenté par tous ses constituants : myélocytes neutrophiles, hématies nucléées et mégakaryocytes.

3° Hémolyse et leucolyse, s'effectuant par la destruction de corpuscules rouges et blancs. Les premiers sont transformés en masses de pigment; les corpuscules blancs, toujours polynucléaires, sont transformés en masses de chromatine. Cette destruction a lieu presque toujours dans le protoplasma des macrophages, aussi bien parmi les éléments lymphoïdes de la pulpe qu'à l'intérieur des sinus veineux. L'origine de ces macrophages est variable, car il peuvent dériver des leucocytes mononucléaires, des cellules connectives et enfin de l'endothélium des sinus veineux et des veines.

Parallèle entre la structure de la rate pendant le jeûne et pendant la digestion. — A jeun, la circulation est très réduite, la production d'éléments cellulaires est très limitée, et il en est de même de l'hémolyse, comme le témoigne le peu de différenciation cellulaire que l'on observe aussi bien dans les territoires folliculaires que dans la pulpe splénique.

Pendant la digestion, par contre, il y a d'une part hyperproduction de tissu lymphoïde, et de l'autre, formation de tissu myéloïde. En outre, pendant la période digestive, on constate que les processus de destruction des hématies et des leucocytes polynucléaires, destruction opérée par les macrophages et dans des cas tout à fait exceptionnels par les mégakaryocytes, sont, eux aussi, plus actifs.

Quelles déductions peut-on tirer des constatations que nous avons faites?

Un fait qui nous frappe tout d'abord, c'est la *transformation myéloïde* de l'organe dans un état purement physiologique tel que la digestion. Cela pourrait même paraître tout à fait paradoxal, considérant le phénomène d'après nos connaissances actuelles, auxquelles nous ne croyons pas inutile de consacrer quelques mots.

Ehrlich démontra le premier par de nouvelles méthodes techniques que les leucocytes du sang sont de deux espèces : mononucléaires sans granulations, et polynucléaires munis de granulations basophiles, acidophiles et neutrophiles. Cette différence morphologique et microchimique correspond aussi à une différence d'origine des leucocytes par rapport aux divers organes hématopoïétiques, c'est-à-dire que, tandis que les mononucléaires dérivent des glandes lymphatiques et de la rate, les polynucléaires dérivent de la moelle osseuse. Dans la rate et dans les glandes lymphatiques, en effet, nous trouvons toujours les premiers ; dans la moelle osseuse les seconds. Il y a cependant des exceptions, car, comme Ehrlich lui-même en a observé dans quelques cas pathologiques, on peut rencontrer quelquefois dans les organes hématopoïétiques des leucocytes différents de ceux qui y existent normalement. Mais cela, d'après le même auteur, n'a pas de valeur et ne peut pas infirmer la distinction qu'il a établie, car les leucocytes que nous rencontrons si rarement en dehors de leur propre circonscription ne seraient pas d'origine autochtone; ils n'y parviendraient que secondairement de leur organe producteur, au moyen du courant sanguin, et y formeraient de véritables colonies. Si dans la leucémie et dans quelques états

infectieux la rate contient des éléments myéloïdes (leucocytes polynucléaires, hématies nucléées, myélocytes, mégakaryocytes), cela ne serait dû qu'au processus sus-énoncé, l'organe producteur de ces éléments serait toujours la moelle des os, mais au moyen du courant sanguin ils quitteraient leur territoire d'origine, pour aller établir des colonies dans la rate.

Cependant des recherches faites de divers côtés et des constatations anatomo-pathologique commencèrent à ébranler les dogmes absolus d'Ehrlich. Ainsi Van der Stricht décrivit des hématies nucléées et mégakaryocytes dans la rate du cobaye infecté par le bacille de la peste; Bezançon et Labbé rencontrèrent dans la rate d'individus morts de différentes maladies infectieuses, des polynucléaires qu'ils interprétèrent comme ayant une origine locale ; et ainsi de suite. C'est cependant Dominici qui, le premier, par une technique nouvelle et parfaite, est arrivé à des résultats qui détruisent en partie la doctrine d'Ehrlich.

Dominici soutient que, quoique les choses se passent à l'état normal précisément comme Ehrlich nous l'a dit, la doctrine de cet auteur n'est pas applicable à l'état pathologique. En effet, au moyen de la saignée et des infections expérimentales, il est arrivé à obtenir la transformation myéloïde de la rate chez le lapin. Les éléments myéloïdes qu'il a rencontrés dans la rate dans ces cas sont : des myélocytes basophiles, des myélocytes granuleux, des hématies nucléées et des mégakaryocytes, tous d'origine autochtone, puisque, comme lui-même l'a démontré, l'hypothèse de la colonisation secondaire reste complètement détruite par le fait que l'on ne rencontre jamais les cellules sus-mentionnées dans le sang de l'aorte et de l'artère splénique.

Mais de quelle manière tous ces éléments dérivent-ils du parenchyme splénique? Voici ce que Dominici en pense. A l'état embryonnaire la rate a structure et fonction myéloïde, mais plus tard, peu de temps après la naissance, pendant l'évolution physiologique du tissu hémopoïétique embryonnaire, elle perd cette propriété caractéristique et reste durant toute la vie extra-utérine un organe lymphoïde.

A cette époque nous ne rencontrons le tissu myéloïde que dans la moelle des os, mais il serait erroné de croire qu'il ait réellement et définitivement disparu de la rate toujours potentiellement myéloïde, car dans son parenchyme vit toujours à l'état latent un tissu, qui, se réveillant dans certaines circonstances morbides, peut donner naissance à toutes les cellules propres du tissu myéloïde. Ces idées de Dominici, contrôlées et largement confirmées par d'autres expérimentateurs, sont aujourd'hui universellement acceptées.

Par nos recherches nous sommes allés encore plus loin arrivant à démontrer que non seulement dans des états pathologiques, mais aussi dans des conditions tout à fait normales et pendant un processus physiologique tel que la digestion (chez les chiens), on peut constater une transformation myéloïde de la rate. Ce qui signifie évidemment, que même la première partie de la doctrine d'Ehrlich, celle qui concerne l'état normal ou physiologique et qui est admise par Dominici lui-même, ne peut point aujourd'hui être acceptée sans discussion.

Une fois établi que pendant la digestion, chez les chiens, il y a hyperproduction d'éléments lymphoïdes d'une part, et production d'éléments myéloïdes de l'autre, quelles conclusions pouvons-nous tirer de ces faits? Leur finalité pourrait, selon nous, être double :

1° La rate s'hyperémie pendant la digestion, comme tous les organes splanchniques de la cavité abdominale, et exagérant énormément son pouvoir cytogène, verse dans le courant sanguin des éléments appartenant aussi bien à la série lymphoïde qu'à la myéloïde. Cela est confirmé par le fait de la leucocytose que l'on rencontre pendant la digestion, surtout celle des albuminoïdes.

2° Par la production de tous ces éléments lymphoïdes et myéloïdes, la rate rend possible le passage dans le courant sanguin d'une substance capable de transformer le trypsinogène en trypsine.

Quant à savoir d'où cette substance si discutée tire son origine, si seulement de la destruction cellulaire (leucolyse)

qui a lieu aussi pendant la digestion, ou bien aussi de la sécrétion libre d'autres cellules (mégakaryocytes?), nos simples recherches histologiques ne nous permettent pas de décider; mais dans l'un ou l'autre cas, son existence ne devrait, à notre avis, étonner personne, du moment que Delezenne l'a découverte dans les leucocytes obtenus de n'importe quelle manière. Il y aurait plutôt une autre question à faire, c'est-à-dire la suivante : La réaction myéloïde de la rate que l'on constate souvent être si intense, pendant la digestion, est-elle une condition essentielle pour l'apparition de la substance dont nous parlons? Aactuellement, nous ne pouvons pas répondre non plus à cette question, d'autant plus que, si nous voulions vraiment tenir compte de ce phénomène nous devrions logiquement attribuer aussi à la moelle des os une propriété et une fonction tout à fait identiques à celles que Herzen attribue à la rate.

Sans vouloir entrer dans l'examen de cette question, nous nous bornons à dire, pour le moment, que la rate verse périodiquement dans le courant sanguin aussi des éléments myéloïdes. D'où il résulte clairement qu'au lieu de parler, comme le fait Ehrlich, d'organes myéloïdes et lymphoïdes, il faudra seulement parler dorénavant de *tissu* myéloïde et lymphoïde.

EXPLICATION DE LA PLANCHE V

Fig. 1. — Cellules du centre germinatif de Flemming.

a, Mononucléaires basophiles; *b*, figures karyokinétiques; *c*, petit myélocyte basophile; *d*, plasmazellen; *e*, macrophages; *f*, mononucléaires ordinaires.

Fig. 2. — Myélocytes neutrophiles à différents stades; en bas une plasmazellen.

Fig. 3. — Fragments de pulpe splénique.

a, myélocyte basophile; *b*, myélocyte neutrophile; *c*, mégakaryocyte; *d*, hématies nucléées.

Fig. 4. — Groupe de plasmazellen.

Fig. 5. — Mégakaryocyte.

Obj. 1/12, imm. hom. Reichert, oc. 4.

II

SUR L'ÉTAT FONCTIONNEL DE L'ESTOMAC D'UN SUJET GASTROSTOMISÉ POUR RÉTRÉCISSEMENT CICATRICIEL DE L'ŒSOPHAGE[1]

PAR

H. SURMONT et **M. DEHON**

Professeur — Préparateur

à la Faculté de médecine de Lille

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE INTERNE ET EXPÉRIMENTALE)

Nous avons eu l'occasion d'observer, au cours de l'année 1903, un jeune homme gastrostomisé depuis 33 mois, à la suite d'un rétrécissement cicatriciel de l'œsophage [1].

Il nous a paru intéressant de nous rendre compte des résultats de l'intervention chirurgicale, au point de vue de l'état anatomique et de la mécanique de l'organe, d'abord, puis d'étudier le fonctionnement physiologique de cet estomac cliniquement isolé de la partie supérieure du tube digestif. Nous avons donc déterminé les dimensions de l'organe, son degré de motilité et étudié la sécrétion gastrique.

L'observation chirurgicale du sujet a été publiée par M. le professeur agrégé Lambret [2] qui pratiqua l'intervention :

Le malade, D..., Julien, est un jeune homme petit et chétif, ne paraissant pas son âge. Il entre à l'hôpital Saint-Sauveur, le 1er août 1899, dans le service de M. le professeur Folet. Il se plaint de ne plus pou-

1. Note préliminaire sur le même sujet (*Soc. de méd. du Nord*, 26 fév. 1904).
2. De Casteras, *Thèse* de Lille, 1903.

voir avaler, à la suite de l'accident suivant : il y a 7 semaines, il fut victime de sa gourmandise; pensant avoir affaire à une bouteille de genièvre, il but, à même la bouteille qu'il avait dérobée dans l'armoire maternelle, une solution de potasse caustique. Immédiatement, il ressentit de violentes douleurs tout le long de l'œsophage et il eut des vomissements abondants, mêlés de sang en assez grande quantité. De suite, il éprouva, pour avaler, de grandes difficultés qui, avec le temps, ne firent qu'augmenter, puisque, au moment de son entrée à l'hôpital, les liquides seuls passaient, à condition d'être ingurgités lentement.

Les vomissements n'existaient plus; les douleurs avaient disparu; toutefois, l'accident étant encore très récent, M. le professeur Folet ne crut pas devoir tenter l'exploration de l'œsophage. On attendit un mois et on commença à passer des sondes; lors du premier examen, on se rendit compte que l'œsophage était perméable sur une grande partie de son étendue; cependant, à son tiers inférieur, devait siéger un rétrécissement très serré, car il fut impossible de passer les explorateurs dont on disposait dans le service. On en commanda de très fins, analogues aux plus fines bougies uréthrales, à l'aide desquelles on crut franchir le rétrécissement.

Dès lors, on fit faire une série de dilatateurs gradués et l'on chercha, sans grand succès, à distendre le rétrécissement.

Le malade, pendant ce temps, s'alimentait toujours avec des liquides et, fatigué, sans doute, et découragé par l'insuffisance du résultat obtenu, il quitta le service en novembre 1899.

Il rentra, à nouveau, le 24 juillet 1900. Il était considérablement amaigri et offrait un aspect vraiment squelettique. Depuis des semaines, son rétrécissement, devenu de plus en plus serré, s'était de moins en moins laissé franchir par les liquides et le malade très cachectisé (il pesait 27kg,500) mourait littéralement d'inanition. Une intervention s'imposait d'urgence et, le 27 juillet, M. le Dr Lambret, chef de clinique, lui fit une gastrostomie par le procédé de Marwedel. Opération sans incident, suites opératoires bonnes. On alimenta l'opéré par la sonde, dès le premier jour. Aussitôt après l'opération, on introduisit dans l'estomac 200 grammes de lait, un jaune d'œuf, un peu de cognac. La sonde fut enlevée, le 10e jour, pour n'être plus remise qu'au moment des repas. La fistule était très continente et il ne sortait rien du liquide alimentaire injecté, lorsqu'on enleva la sonde; toutefois, au bout de quelques jours, la religieuse du service ne put réintroduire la sonde. C'est au prix de grandes difficultés que M. Lambret arriva à franchir le trajet; à la suite de cet incident, la sonde fut de nouveau laissée à demeure pour permettre au trajet de s'organiser. L'état général devint, de jour en jour, meilleur. Pesé le 10 août, l'opéré, qui prenait par jour 6 œufs et du lait en grande quantité, avait augmenté de 4 kilogrammes. Le 27 août, il sortit de l'hôpital, pesant 33 kilogrammes; mais il conservait sa sonde à demeure, redoutant de voir se renouveler

la difficulté de réintroduction de cathéter, ainsi que cela s'était produit, antérieurement. La continence de la bouche gastrique était parfaite à ce moment.

Nous devons ajouter, pour compléter cette observation, que lorsque nous avons revu D..., en mai 1903, il présentait encore cet aspect infantile qui avait frappé M. Lambret en 1899. Bien que D... ait atteint sa 19e année, il ne mesure que $1^m,53$, le développement du système pileux, aussi bien au niveau de la face qu'au niveau du pubis, est manifestement peu marqué : les organes génitaux sont peu développés. Cependant, rien dans les antécédents héréditaires du sujet ne permet d'expliquer ce retard dans le développement. D..... a d'ailleurs quatre frères et sœurs plus âgés que lui ; tous sont bien portants.

En outre, l'auscultation révèle, dans la fosse sus-épineuse droite, des signes de tuberculose tout à fait localisée au sommet. Toutefois l'état général est resté bon : le jeune homme a même un certain degré d'embonpoint.

La bouche gastrique est demeurée parfaitement continente, malgré la présence permanente de la sonde dans le trajet de la fistule.

Tout d'abord, en ce qui concerne les dimensions de l'estomac, la *percussion* et la *phonendoscopie* combinées à l'*insufflation* nous ont permis de constater qu'elles sont demeurées sensiblement normales.

L'insufflation nous a démontré que la musculature a gardé un tonus normal ; car, pour peu que l'on cherche à surdistendre l'estomac, celui-ci se contracte énergiquement et le sujet éprouve, aussitôt, une sensation pénible. La possibilité de l'insufflation est aussi la preuve de la continence du pylore.

La conservation d'une bonne motilité est encore rendue évidente par ce fait que, dans l'estomac, nous n'avons pas trouvé de liquide résiduaire, en quantité appréciable, au cours des explorations répétées que nous avons pratiquées en dehors des limites normales de la digestion.

Cette question de la mécanique digestive étant élucidée, nous avons entrepris une série de recherches d'ordre physiologique; mais, au préalable, une question demandait à être résolue : l'imperméabilité de l'œsophage était-elle complète?

Les présomptions cliniques semblaient en faveur de

l'affirmative, car le sujet ne peut faire la moindre tentative de déglutition sans qu'éclate un violent accès de toux. Mais, comme il importait que nous soyons fixés exactement sur ce point, nous avons tenu à nous rendre compte expérimentalement du degré de la perméabilité de l'œsophage.

Voici comment nous avons procédé :

D'abord, nous avons fait sucer longuement à l'opéré des pilules de bleu de méthylène enrobé dans de la gomme sucrée; d'autres fois, nous avons fait tenter, devant nous, l'ingestion d'eau colorée par le bleu. Des essais de déglutition effectués souvent, en notre présence, au cours de ces épreuves, eurent toujours pour résultat de provoquer des quintes de toux, si bien que D... s'opposa, au bout de quelques séances, à recommencer l'expérience. Dans tous les cas, à la suite de ces artifices, on constata l'absence du bleu que l'on a recherché minutieusement, à différents intervalles, dans le mucus gastrique.

La recherche des produits de la digestion salivaire, à la suite de l'introduction de plusieurs repas d'amidon dans l'estomac, vint encore confirmer l'imperméabilité complète du conduit œsophagien. C'est dans les conditions suivantes que, plusieurs jours de suite, nous avons effectué cette recherche : après avoir vérifié, directement, la persistance, chez le sujet, de l'amylase salivaire et de son activité, nous rincions abondamment l'estomac à l'eau distillée, le matin à jeun, et nous nous assurions que l'eau de lavage était inactive par rapport à la liqueur de Fehling; le repas d'amidon était alors injecté dans l'estomac, et laissé pendant 30 minutes au contact de la muqueuse gastrique. Aussitôt après l'extraction du reliquat du repas, nous recherchions l'action de ce dernier sur le réactif cuivrique : toujours cette action se montra nulle.

De notre démonstration expérimentale jointe aux présomptions cliniques, nous sommes en droit de conclure à l'imperméabilité absolue de l'œsophage.

Nous devions tout naturellement nous demander ce que pouvait être devenue la sécrétion psychique, cet acte réflexe

à point de départ essentiellement bucco-pharyngé, chez un sujet tel que le nôtre ayant perdu l'habitude de l'excitation gustative, depuis près de trois années.

Il nous était relativement aisé de résoudre cette question, au moyen des repas fictifs, puisque nous étions assurés de l'obstruction totale de l'œsophage.

Notre technique fut la suivante :

Le sujet étant à jeun, on faisait des lavages répétés à l'eau tiède, puis on vidait l'estomac par aspiration à l'aide de la poire de l'appareil de Frémont ajustée à la sonde du malade. L'état de vacuité complète de l'organe étant obtenu, on pratiquait l'aspiration stomacale, toutes les cinq minutes environ, dès le début du repas fictif et pendant les quarante-cinq minutes suivantes.

Pour le premier repas, à l'improviste, on présenta au patient du blanc de poulet qu'on l'invita à mâcher lentement. La pulpe broyée était crachée au fur et à mesure de la mastication qui dura douze minutes.

Aucune sécrétion n'apparut.

Le deuxième repas fictif fut composé de beefsteak fraîchement frit, puis de sorbets; il fut également offert à l'improviste. Durée de la mastication : quinze minutes. Sécrétion nulle.

En vue d'une troisième expérience, le jeune homme fut fortement suggestionné, dès la veille, au sujet du repas fictif qu'il ferait le lendemain. Il faut dire que cette suggestion eut peu d'effet et ne parut éveiller aucune convoitise, aucun désir même, chez le sujet qui sort difficilement de l'état d'apathie marqué dans lequel il est habituellement plongé.

La mastication de 80 grammes de roastbeef ne produisit aucune sécrétion gastrique réflexe.

Il en fut encore de même, au cours d'une quatrième expérience identique à la précédente.

Avant de chercher à interpréter l'absence de toute sécrétion psychique chez notre patient, nous devons rapprocher cette particularité d'une autre anomalie : à savoir la disparition permanente et totale de l'acide chlorhydrique libre de

la sécrétion gastrique, observée chez lui, même après l'ingestion des substances qui passent pour être les plus excitantes de la sécrétion chlorhydrique : telles que l'extrait de viande Liebig.

Il est, en effet, facile de se rendre compte de la constance de ce fait, chez D..., par l'examen des résultats fournis par l'analyse chimique d'un certain nombre de repas d'épreuve variés ainsi composés :

Deux fois, repas classique d'Ewald;

Deux fois, repas composé de viande crue;

Deux fois, repas composé de bouillon artificiel à l'extrait de viande Liebig, sans pain;

Deux fois, repas composé de bouillon artificiel à l'extrait de viande Liebig avec pain.

Le procédé d'analyse utilisé, dans tous les cas, a été celui de Winter combiné à l'emploi du réactif de Gunzburg.

La recherche de la pepsine a été effectuée au moyen de tubes de 1 centimètre de longueur renfermant du blanc d'œuf coagulé à 95°, et maintenus verticalement à l'étuve à 37°, en présence de 5 centimètres cubes de liquide gastrique filtré.

Pour la caractérisation des acides organiques on s'est servi des réactifs habituels de ces acides : réactif d'Uffelmann pour l'acide lactique; perchlorure de fer pour l'acide acétique; chlorure de calcium pour l'acide butyrique.

Les résultats analytiques sont consignés, *in extenso*, à la fin de ce mémoire.

Sans vouloir rien préjuger de cette double constatation : à savoir, d'une part, la suppression de la sécrétion psychique, d'autre part, l'absence permanente d'acide chlorhydrique libre, il nous est permis d'émettre l'idée qu'il y a véritablement rapport de cause à effet entre les deux phénomènes : car l'hypothèse de lésions de gastrite chronique provoquées par le corps étranger que constitue la sonde maintenue continuellement dans l'estomac, lésions susceptibles d'expliquer la disparition de l'acide chlorhydrique libre, nous paraît improbable, l'opéré ne présentant aucun signe de catarrhe gastrique.

Il nous semble plus logique d'admettre que, sous l'influence de la supression de l'acte gustatif, point de départ du réflexe sécrétoire, il s'est produit, à la longue, l'altération du chimisme gastrique signalée plus haut, car nous n'avons aucune raison de croire à la destruction des connexions nerveuses de l'estomac. D'ailleurs, étant donné ce que l'on sait, depuis les expériences de Pawlow, de l'activité du suc d'appétit, activité beaucoup plus considérable que celle de la sécrétion chimique ou seconde qui se produit par excitation directe de la muqueuse au contact des aliments, on est en droit de se demander, en présence des faits ci-dessus rapportés, si le suc d'appetit né sous l'influence psychique ne serait pas le seul à contenir de l'acide chlorhydrique libre, à l'exclusion du suc de sécrétion seconde ou chimique.

Une expérimentation délicate, sur laquelle nous nous proposons de revenir ultérieurement, pourra probablement résoudre ce problème.

En ce qui concerne la composition du chimisme gastrique de D..., il nous reste à signaler une particularité ayant trait à la sécrétion du ferment lab, particularité qui paraît être d'ordre purement physiologique, ainsi qu'il ressort de travaux encore récents de M. Arthus[1] sur ce point : l'absence du ferment dans le suc gastrique, en dehors des périodes d'alimentation lactée.

Lorsque nous fîmes la première exploration de l'estomac de D..., en mai 1903, nous pûmes extraire de l'organe 170 centimètres cubes d'un liquide fluide renfermant une grande quantité de petits grumeaux de caséine, reliquat d'un litre et demi de lait injecté trois heures auparavant. Dans ce liquide, nous avons fait la recherche classique du lab, qui se montra positive. Notons que, habituellement, D... s'injectait, à peu près quotidiennement, de un litre à un litre et demi de lait environ.

A partir de cette époque (14 mai), jusqu'au 15 juin, l'opéré s'abstint, à notre demande, de toute alimentation lactée : ce dont nous sommes certains, car pendant ce laps

1. Arthus, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 20 juin 1903.

de temps il était entré à l'hôpital et la religieuse, injectant elle-même les repas du sujet, veillait à l'exécution de nos prescriptions que D... acceptait, au reste, de bonne grâce. Le 15 juin, l'estomac ayant été lavé plusieurs fois, avec de l'eau distillée tiède, on y injecte 100 centimètres cubes d'eau distillée dont le reliquat est extrait 30 minutes après l'injection. Le liquide, qui présente une réaction très faiblement acide, est neutralisé et mis en contact avec du lait, à l'étuve à 38°. La coagulation n'apparut que 4 heures après le mélange; encore était-elle due à de l'acide lactique dont on put déceler la présence en quantité notable.

La même expérience, répétée plusieurs jours de suite, demeura négative, en ce qui concerne la recherche du lab.

La présence de ce dernier redevint, par contre, manifeste, quelques jours plus tard, D... ayant repris l'alimentation lactée mixte.

Il semble donc bien établi que, chez D..., la sécrétion du lab se fait d'une façon intermittente et n'apparaît qu'à la faveur de l'alimentation lactée. Cette action spécifique de la muqueuse gastrique, purement physiologique pour M. Arthus, a été relevée souvent, par l'un de nous, sur des malades de la ville, à l'occasion de l'examen du chimisme gastrique pratiqué successivement pendant les périodes de régime lacté ou en dehors d'elles.

Nous n'avons pu, à notre regret, étudier le mécanisme de la sécrétion du lab chez notre sujet qui commença, à cette époque, à manifester une certaine indocilité et demanda à quitter l'hôpital, fatigué qu'il était par cette série d'expériences un peu longue.

En résumé, il ressort des recherches précédemment exposées que le sujet gastrostomisé observé par nous présente :

1° Une obstruction œsophagienne totale et, par suite, une cavité gastrique complètement isolée des cavités digestives supérieures;

2° Une motricité intacte de son estomac isolé;

3° Une suppression complète de la sécrétion psychique;

4° Une disparition totale de l'acide chlorhydrique libre dans son liquide de digestion gastrique;

5° Une persistance des plus nettes de la digestion peptique.

6° Une sécrétion intermittente du ferment lab qui n'apparaît dans l'estomac que lorsqu'il est sollicité par l'alimentation lactée.

Nous croyons devoir rapprocher de nos recherches les faits comparables rapportés dans la littérature.

Nous ne connaissons que deux relations ayant des analogies importantes avec la nôtre ; celle de Richet [1] et celle de Hornborg [2]. Les faits publiés par ce dernier auteur retiendront d'abord notre attention, en raison de la similitude toute particulière des expériences de Hornborg avec les nôtres.

Il s'agit, dans cette observation, d'un enfant de 4 ans, chez lequel survint, progressivement, un rétrécissement cicatriciel de l'œsophage consécutivement à l'ingestion de potasse caustique. L'accident arriva le 13 novembre 1900 ; le malade fut gastrostomisé le 3 mai 1901 par le procédé de Franck. Au moment des recherches de l'auteur (1902) l'imperméabilité de l'œsophage aux liquides était totale.

2° La motricité de l'estomac était profondément altérée, ainsi qu'en témoigne la persistance prolongée de liquides résiduaires après les repas;

3° La sécrétion psychique, conservée, était très active. Elle débutait six à sept minutes après le repas psychique et durait jusqu'à 40 minutes après la fin de la mastication d'aliments appétissants, au lieu que la mastication de substances insipides (gomme) n'influençait pas la sécrétion;

4° L'existence de l'acide chlorhydrique libre était manifeste, de même que celle de la pepsine.

La différence capitale entre les faits signalés par Hornborg et ceux qui nous sont personnels : à savoir la persistance, chez le malade de cet auteur, de la sécrétion psychique

1. Ch. Richet. *Journ. d'anat. et de physiol.*, 1878.
2. Hornborg. *Scandin. Arch. für physiol.*, 1904, Band. XV.

et celle de l'acide chlorhydrique libre nous semble pouvoir être expliquée ainsi :

Notre malade eut son accident en août 1899 et fut opéré en juillet 1900; nos expériences eurent lieu en mai 1903, c'est-à-dire près de 4 ans après l'accident et 3 ans après l'opération qui marqua, chez D..., la suppression définitive de la fonction gustative et de l'acte sécrétoire réflexe.

Le malade de Hornborg vit son rétrécissement commencer dès novembre 1900; il fut gastrostomisé en mai 1901 et les expériences instituées au cours de 1902, c'est-à-dire moins d'un an après que l'enfant eut perdu la possibilité de déglutir.

Si l'on admet notre hypothèse (laquelle n'a été, jusqu'à présent, ni confirmée, ni infirmée par l'expérimentation) que la disparition définitive accidentelle ou expérimentale de la fonction gustative pourrait entraîner, à la longue, l'abolition de la sécrétion gastrique psychique, on s'explique bien que celle-ci soit survenue chez notre sujet qui ne fait plus usage de son réflexe gustatif depuis trois années, tandis qu'elle ne se soit pas encore manifestée chez l'enfant observé par Hornborg qui n'était privé des sensations gustatives que depuis plusieurs mois.

En second lieu, nous croyons pouvoir expliquer ainsi les différences signalées plus haut, par un second ordre de faits : l'enfant de Hornborg était « vorace » ; quand on ne lui donnait pas à mastiquer les mets qu'il savait être préparés à son intention, il se mettait à crier, à pleurer, et de ce fait, dit l'auteur, la sécrétion gastrique, si elle était déjà commencée, se tarissait.

Au contraire, notre jeune homme était apathique ; l'aspect des repas les plus appétissants : sorbets, poulet, viande rôtie et la suggestion pratiquée en même temps que l'exhibition de ces mets est incapable de sortir D... de son indifférence et d'exciter en lui la moindre gourmandise, encore qu'il appartienne à la classe pauvre et ne soit pas habitué à la bonne chère et qu'il éprouve nettement la sensation de faim, lorsque son estomac est à l'état de vacuité depuis un certain temps.

Il nous paraît bien évident que cette différence dans l'état psychique des deux sujets dont il est question est de nature à éclairer la dissemblance des résultats de l'expérimentation; il suffit, pour se rendre compte de l'influence de l'état psychique, de se rapporter aux observations que Pawlow a faites sur les animaux; Pawlow déclare que, pour les expériences de sécrétion psychique, il faut choisir des animaux jeunes, vigoureux, voraces. Les animaux paresseux non susceptibles d'être « intéressés », ou fatigués, ne réagissent pas à l'influence du repas psychique.

Enfin, il est, dans l'observation de Hornborg, un dernier fait dont l'importance ne saurait passer inaperçue : l'enfant était un hyperchlorhydrique hypersécréteur, puisqu'on pouvait extraire de son estomac, en dehors des repas, un suc dont le degré d'acidité atteignait 3 p. 1 000 (en HCl) en moyenne, avec des variantes de 4,01 à 5,66.

Le cas de Richet a trait à un jeune homme de 17 ans, gastrostomisé en juillet 1876, pour un rétrécissement cicatriciel consécutif à l'ingestion de potasse (février 1876).

L'occlusion de l'œsophage était complète; la sécrétion psychique intacte; l'existence de l'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique est relatée par l'auteur.

La motricité était normale.

Nous ferons pour ce cas les mêmes remarques que pour celui de Hornborg.

D'abord, l'intervalle entre l'accident (février 1876), l'intervention d'une part, et les recherches de l'auteur, d'autre part (juillet 1877), fut beaucoup moins long que dans notre relation personnelle.

En second lieu, l'importance que nous attribuons à la suppression de l'usage du sens du goût pour expliquer la disparition, chez notre sujet, de l'acte sécrétoire gastrique, trouve en sa faveur un argument dans l'histoire du malade de Richet. « Il y a, dit Richet, de l'estomac aux glandes salivaires et des glandes salivaires à l'estomac, des sympathies réflexes telles que la sécrétion des glandes salivaires. On peut, chez Marcellin, observer ce double réflexe. Ainsi, quand on lui injecte des aliments par la sonde, la sécrétion

salivaire est aussi augmentée, mais cependant moins qu'on ne serait tenté de le croire. Il semble que ce réflexe allant de la muqueuse gastrique aux glandes de la salive tende à disparaître, à mesure que l'usage des glandes salivaires se restreint. Tout à fait au début de l'alimentation par la fistule gastrique, il paraît que la réplétion de l'estomac par les liquides alimentaires provoquait des mouvements involontaires de mastication. *Aujourd'hui, il n'y a plus rien de semblable et ce n'est guère qu'avec certains aliments qu'il y a hypersécrétion de salive.* Encore cette hypersécrétion est-elle peu marquée et *devient-elle de plus en plus insignifiante tous les jours.* Quand j'ai cessé de voir Marcellin (juillet 1877), *c'est à peine si elle existait encore.* Au contraire, les réflexes dont le point de départ est dans l'estomac ont conservé toute leur puissance. Ainsi, si l'on fait mâcher des substances sapides et parfumées, il y a aussitôt un flux relativement abondant de suc gastrique... »

Chez notre sujet, ce réflexe salivaire avait également disparu, à l'époque où nous expérimentions. Dès lors, il semble logique d'admettre, par analogie, que le réflexe gastrique à point de départ gustatif s'était épuisé progressivement jusqu'à entraîner la suppression de la sécrétion du suc d'appétit. Il n'est pas impossible que Richet, s'il eût revu son malade, comme nous, 33 mois après l'intervention chirurgicale, eût fait des constatations plus ou moins analogues aux nôtres, en ce qui concerne la disparition de la sécrétion du suc d'appétit.

En tous cas, le malade de Richet, comme celui de Hornborg, était un hypersécréteur, puisqu'on trouva dans son estomac, à jeun, *du mucus sans aliments* dont l'acidité était de 1,3 p. 1 000 (en HCl). L'existence de cette hypersécrétion se trouve, à notre sens, vérifiée par les renseignements cliniques suivants relevés dans l'observation : « Chez Marcellin, la faim se traduit par une sorte de défaillance, il se plaint souvent de souffrir dans le dos, la digestion des matières cellulosiques indigestes, en particulier celle des épinards, était accompagnée d'un flux aqueux abondant, à peine acide. »

PREMIER REPAS D'EWALD

(Extraction complète, 60 minutes après le début.)

Caractères physiques.

Volume avant filtration : 55 centimètres cubes.
Volume après filtration : 39 centimètres cubes.
Couleur : gris sale.
Odeur : de pomme.
Filtration : rapide.
Aspect de la partie solide : bouillie épaisse, pas de mucus.
Aspect de la partie liquide : fluide.

Analyse chimique.

Réaction au tournesol : acide.
Réaction au Günzburg : nulle.

A : 0,018.

T : 0,293	H : néant.
F : 0,165	C : 0,124

Acides organiques.

Acétique : quantité très notable; lactique : quantité notable; butyrique : ?.

Substances albuminoïdes et amylacées.

Biuret : rose; réactif picro-acétique : précipité soluble par la chaleur; Gram : rouge.

DEUXIÈME REPAS D'EWALD

(Extraction incomplète, 60 minutes après le début.)

Caractères physiques.

Volume avant filtration : 32 centimètres cubes.
Volume après filtration : 19 centimètres cubes.
Couleur : gris verdâtre.
Odeur : fade.
Filtration : assez rapide.
Aspect de la partie solide : bouillie blanchâtre sans mucus.
Aspect de la partie liquide : fluide.

Analyse chimique.

Réaction au tournesol : acide.
Réaction au Günzburg : nulle.

A : 0,218.

T : 0,416	H : néant.
F : 0,292	C : 0,124

Acides organiques.

Acétique : quantité très notable; lactique : petite quantité; butyrique : néant.

Substances amylacées et albuminoïdes.

Biuret : rose; réactif picro-acétique : précipité soluble à chaud; Gram : rouge.

Recherche de la pepsine.

Le tube d'albumine coagulée est retrouvé complètement digéré, 24 heures après séjour à l'étuve à 37°.

Recherche du lab : négative.

PREMIER REPAS DE VIANDE CRUE

(40 grammes de pulpe de viande crue délayée dans 50 centimètres cubes d'eau tiède; extraction incomplète 45 minutes après le début.)

Caractères physiques.

Volume avant filtration : 19 centimètres cubes.

Volume après filtration : 6 centimètres cubes.

Couleur : blanc jaunâtre.

Filtration : très lente.

Aspect de la partie liquide : assez fluide.

Aspect de la partie solide : pulpe assez finement réduite et bien homogène; pas de mucus.

Analyse chimique.

Réaction au tournesol : acide.

Réaction au Günzburg : nulle.

A : 0,255

T : 0,525 H : néant.

Acides organiques.

Acétique : quantité très notable; lactique : quantité très notable; butyrique : néant.

Substances albuminoïdes et amylacées.

Biuret : violacé; Gram : orangé.

Recherche de la pepsine.

Le tube de Mette est digéré sur une étendue de 4 millimètres après 13 heures de séjour à l'étuve à 39°.

Recherche du ferment lab : négative.

DEUXIÈME REPAS DE VIANDE CRUE

(70 grammes de pulpe de viande crue délayée dans 100 grammes d'eau distillée, extraction 60 minutes après le début.)

Caractères physiques.

Volume avant filtration : 99 centimètres cubes.
Volume après filtration : 86 centimètres cubes.
Odeur : nulle.
Filtration : assez rapide.
Aspect de la partie solide : quelques filaments grisâtres; un peu de mucus.
Aspect de la partie liquide : légèrement filante.
T : 0,116 H : néant.
Recherche du lab : négative.

PREMIER REPAS AU BOUILLON LIEBIG (SANS PAIN)

(2 cuillerées à café d'extrait de viande délayées dans 100 centimètres cubes d'eau tiède.)

Caractères physiques.

Volume avant filtration : 60 centimètres cubes.
Volume après filtration : 55 centimètres cubes.
Couleur : brune.
Odeur de Liebig non digéré.
Filtration : rapide.

Analyse chimique.

Réaction au tournesol : acide.
Réaction au Günzburg : nulle.
A : 0,146 H : néant.
Biuret : réaction nulle.

Recherche de la pepsine.

L'albumine n'a subi aucune digestion appréciable après 10 heures de séjour à l'étuve.

DEUXIÈME REPAS AU BOUILLON LIEBIG (SANS PAIN)

(2 cuillerées d'extrait délayées dans 70 centimètres cubes d'eau tiède.) (Extraction 60 minutes après le début.)

Caractères physiques.

Volume avant filtration : 19 centimètres cubes.
Volume après filtration : 6 centimètres cubes.
Couleur : blanc jaunâtre.

Odeur de Liebig fraîchement préparé.
Filtration : très lente.

Analyse chimique.

Réaction au tournesol : acide.
Réaction au Günzburg : nulle.

A : 0,255
T : 0,525 H : néant.

Acides organiques.

Acétique : très notable; lactique : très notable; butyrique : néant.

Substances albuminoïdes.

Biuret : violet.

Recherche de la pepsine.

2 millimètres seulement du tube d'albumine sont digérés au bout de 13 heures.

Recherche du ferment lab : négative.

PREMIER REPAS AU BOUILLON LIEBIG (AVEC PAIN)

(2 cuillerées à café d'extrait délayées dans 160 centimètres cubes d'eau distillée tiède; pain : 40 grammes; extraction complète 35 minutes après le début.)

Caractères physiques.

Volume avant filtration : 125 centimètres cubes.
Volume après filtration : 115 centimètres cubes.
Aspect de la partie solide : pulpe mal réduite.
Aspect de la partie liquide : fluide; très peu de mucus.

Analyse chimique.

Réaction au tournesol : acide.
Réaction au Günzburg : nulle.

A : 0,094
T : 0,219 H : néant.
F : 0,204 C : 0,014

Acides organiques : néant.

Substances albuminoïdes et amylacées.

Biuret : rose violacé; Gram : rouge foncé.

Recherche de la pepsine.

6 millimètres d'albumine sont digérés après 15 heures de séjour à l'étuve.

Recherche du lab : négative.

DEUXIÈME REPAS AU BOUILLON LIEBIG (AVEC PAIN)

(2 cuillerées d'extrait délayées dans 100 centimètres cubes d'eau distillée ; pain : 60 grammes.)

1re extraction partielle, après 50 minutes :
Volume : 48 centimètres cubes.
Couleur : jaunâtre.
Odeur : néant :
Filtration : rapide.
Partie solide : très peu de mucus.
Partie liquide : limpide.

Analyse chimique.

Réaction au tournesol : acide.
Réaction au Günzburg : nulle.

A : 0,292
T : 0,204 H : néant.
C : 0,087

Biuret : violacé ; Gram : orangé.

2e extraction complète, après 60 minutes :
Volume : 8 centimètres cubes.
Couleur : grisâtre.
Odeur : néant.
Filtration : rapide.
Partie solide : peu de mucus.
Partie liquide : limpide.

Analyse chimique.

Réaction au tournesol : acide.
Réaction au Günzburg : nulle.

A : 0,328
T : 0,240 H : néant.
C : 0,087

Biuret : rose pâle ; Gram : orangé.

Recherche de la pepsine.

6 millimètres d'albumine sont digérés après 18 heures de séjour à l'étuve.

III

ÉTUDE SUR LA LEUCOCYTOSE DIGESTIVE CHEZ LE CHIEN NORMAL ET SPLÉNECTOMISÉ

PAR

MM. Joseph NICOLAS et Ch. COT

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE P[r] ARLOING)

« L'étude de la forme la plus fréquente de la leucocytose, c'est-à-dire de la leucocytose digestive, dit Grawitz dans sa *Pathologie du sang*, est intéressante par ce fait de la différence d'opinion de chaque auteur et de la difficulté d'expliquer les phénomènes observés le plus souvent. »

Nous n'avons pas la prétention d'essayer d'expliquer, après tant d'autres, à quelle cause peut se rattacher l'hyperleucocytose digestive, et nous laisserons complètement de côté les nombreuses théories émises à ce sujet, notamment par Rieder, Goldscheider et Jacob.

Nous avons eu simplement pour but, en poursuivant nos expériences, de rechercher la production du phénomène et ses variations suivant les aliments et les différentes heures de la journée.

Cette étude n'est pas sans intérêt. Le rôle joué par les leucocytes dans l'absorption des graisses et peut-être des autres aliments, étudié par Cassaet, Schafer, Zawarychin, suffirait à lui seul pour le prouver. Mais il y a plus; à cette question se rattache en effet intimement l'étude de la pénétration des microbes dans le sang et le chyle, faite par

Desoubry et Porcher[1], et tout récemment encore par Nicolas et Descos[2] pour le bacille de Koch.

De même le pouvoir chimiotactique des différents aliments absorbés peut ne pas être sans relations avec la leucocytose digestive. Enfin et surtout des liens étroits la rapprochent de la question de l'entérokinase de Pawloff et Chepovalnikoff, cette diastase qui favoriserait la digestion tryptique des matières albuminoïdes et que Delezenne et d'autres auteurs considèrent comme apportée à l'intestin par les éléments leucocytaires.

Toutes ces raisons et aussi la divergence d'opinions signalée par Grawitz entre les nombreux expérimentateurs qui ont étudié la leucocytose digestive, nous ont déterminés à entreprendre nos recherches.

Parmi les quatre chiens sur lesquels nous avons expérimenté, il en est un qui est splenectomisé.

Il nous a paru intéressant, en effet, de rechercher si la splénectomie n'aurait pas d'influence sur la leucocytose digestive.

I. — HISTORIQUE[3]

La question de la leucocytose digestive est assurément une de celles qui ont été et qui sont peut-être encore aujourd'hui les plus controversées de la physiologie. Une foule d'expérimentateurs l'ont étudiée tour à tour, et chacun d'eux se sépare de son voisin par quelques divergences d'opinion.

Niée par Grancher, Malassez, Bouchut, Dubrisay, Halla, Reinecke, etc., la leucocytose digestive a été admise par Naesse, Virchow, Moleschott, Marfels, Lorange, Dupérie, Muller, Reinert, Limbeck, Rieder, Pohl, Schültz, etc.

Le professeur Hayem, après l'avoir niée tout d'abord, l'admet vers la fin de 1889.

1. Desoubry et Porcher, De la présence des microbes dans le chyle normal chez le chien (*Soc. de Biol.*, 1895).

2. Nicolas et Descos, Passages du bacille tuberculeux dans les chylifères (*Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1902).

3. Nous laissons systématiquement de côté tout ce qui concerne la leucocytose digestive dans les maladies.

C'est à Jacob que sont dues les plus anciennes recherches sur la leucocytose digestive, elles ont un intérêt purement historique.

Après lui Moleschott[1] et son école constatent, vers 1854, l'influence marquée de la nature albuminoïde de l'aliment sur la richesse leucocytaire du sang; mais Rieder déclare obtenir une hyperleucocytose manifeste avec une nourriture ordinaire. Sœrressen expérimente avec le lait et l'alimentation végétale et obtient aussi une hyperleucocytose digestive.

Halla[2], en 1883, emploie pour ses numérations la méthode de Hayem, mais ses résultats n'ont pas grande valeur, car il poursuivait ses numérations durant une heure et demie seulement après le repas. Les expériences de Reinecke[3] pèchent par le même point.

Horbaczewski expérimente sur des individus et trouve après l'ingestion de viande une forte leucocytose variable. Durant cette première période la question de la leucocytose digestive, malgré et peut-être à cause du grand nombre d'expérimentateurs, fait fort peu de progrès.

Toutes les expériences sont faussées par un défaut de technique; aussi Hayem[4], en 1889, déclare-t-il à bon droit qu'il faut tenir les recherches faites jusqu'à ce jour comme insuffisantes et comme pèchant toutes par quelque côté contre la rigueur scientifique.

C'est dans le cours de cette même année que Von Pohl[5] publie le résultat de ses expériences sur le chien, et qu'il établit du même coup la question de la leucocytose digestive. Il relate 50 expériences, et dans ces expériences, à deux ou trois exceptions près, il constate que le nombre des leucocytes augmente de 31 p. 100 durant la période digestive. Cette augmentation va progressant de plus en plus à mesure que les chiens sont tenus à jeun depuis un peu plus longtemps. Von Pohl, après leur avoir fait subir un jour de jeûne, donne à ses animaux 200 grammes de viande et

1. Moleschott, *Wiener med. Wochensch.*, 1854.
2. Halla, *Zeitschr. für Heilkunde*, 1883.
3. Reinecke, *Virchow's Arch.*, Bd 118, 1883.
4. Hayem, *Du sang*, Paris, 1889.
5. Von Pohl, *Arch. f. exper. Pathol. und Pharm.*, 1889.

quelque peu d'eau; il constate à la suite une forte leucocytose. Il expérimente ensuite avec de l'albumine végétale, et comme il obtient une faible élévation du nombre des leucocytes, il en conclut que l'hyperleucocytose se produit simplement après l'ingestion de l'albumine animale.

Dès lors on poursuit de nouvelles recherches dans ce sens. Rieder[1] injecte à un caniche de l'albumine animale, sous forme de sang défibriné; mais l'animal meurt à la répétition de l'expérience.

En revanche, d'autres auteurs obtiennent des résultats positifs en expérimentant sur l'homme. Von Limbeck[2], en 1890, trouve chez dix-huit personnes qu'il soumet à une nourriture riche en viande de l'hyperleucocytose pendant la digestion.

En 1891, Reinert[3] expérimente sur lui-même et se soumet à un régime déterminé. Il trouve que le minimum du chiffre des leucocytes s'observe à 6 heures et à 10 heures du matin, le maximum vers 4 heures de l'après-midi; il n'indique pas malheureusement la teneur en albumine de la nourriture quotidienne.

De 1890 à 1900 de nombreux travaux sur cette question se succèdent; les expériences portent soit sur les animaux, soit sur des individus jeunes ou adultes; ceux de Burian et Schur[4], de Müller[5], de Scheneyer, de Schwinge[6], d'Ascoli[7], de Slovtzow[8] sont les plus remarquables.

En somme, il paraît ressortir de ces expériences deux conclusions bien nettes :

1° Si on donne à un animal ou à un homme sain adulte,

1. Rieder. *Beitrag zur Kenntniss des Leucocytose und verwandler Zustände des Blutes*, Leipzig, 1892.

2. Limbeck, *Zeitschr. für Heilkunde*, 1890.

3. Reinert, *Die Zählung des Blutkœrperchen und ihre Bedeutung für die Therap.*, Leipzig, 1891.

4. Burian et Schur, Verdauungsleucocytose und Verdauung (*Wien. klinische Wochenschrift*, 1897).

5. Muller, Klinische Beobachtungen über Verdauungsleucocytose (*Prague medical Wochenschrift*, 1890).

6. Schwinge, Sur la teneur en hémoglobine et le nombre des globules blancs et rouges du sang à l'état physiologique (*Preisschrift*; *Gœttingen*, 1898).

7. Ascoli, *De l'hyperleucocytose digestive*, III, 1896, Policlinico.

8. Slovtzow, De la leucocytose provoquée par certains aliments crus *Bolnitsch. Gaz. Botkina*, Saint-Pétersbourg, 1900, XI, 2082-2088).

après une période plus ou moins longue de jeûne, un repas riche en albumine animale, on observe dans la plupart des cas une hyperleucocytose digestive;

2° Avec les heures de repas habituelles, le maximum de la leucocytose a lieu l'après-midi, c'est-à-dire après le principal repas.

Ces conclusions acceptées par l'immense majorité des auteurs ont été vérifiées en 1900 par Max Carstanjean [1] et surtout en 1902 par Tikhonow [2] dans sa *Contribution à l'étude de la leucocytose digestive.* Il expérimente sur vingt-cinq hommes sains, âgés de 25 à 40 ans, et retrouve le maximum de la leucocytose trois à quatre heures après le repas de midi, avec une augmentation moyenne de 30 p. 100 du nombre des leucocytes. En plus, il constate toutefois qu'une diminution des leucocytes se produit, le plus souvent, une heure après l'ingestion des aliments, et que l'augmentation graduelle qu'il a notée ne commence qu'une à deux heures plus tard.

Tous les auteurs pourtant n'ont pas accepté et confirmé cette manière de voir, et Von Japha [3], en 1900, publie dans le *Jahrbücher* une série d'articles où il relate les résultats de nombreuses expériences personnelles qui vont à l'encontre des données communément admises.

Son opinion est basée sur des recherches faites chez l'homme adulte et chez l'enfant, et surtout sur ce fait important que, même à l'état de jeûne, il a constaté chez l'adulte une augmentation dans le nombre des leucocytes.

Ses remarquables travaux l'ont conduit aux résultats suivants :

« Si l'on a affaire, dit-il, aux heures ordinaires de repas, c'est-à-dire trois fois par jour, on voit que le nombre des

1. Max Carstanjean, Wie verhalten sich die procentischen Verhältnisse der verschiedenen Formen der weissen Blutkœperchen beim Menschen unter normalen Umständen (*Jahrbücher für Kinderheilk.*, Berlin, 1900).

2. Tickhonow, Contribution à l'étude de la leucocytose digestive (*Ann. de l'Acad. de méd. militaire de Saint-Pétersbourg,* 18 déc. 1902, vol. XIII).

3. Japha, Zur Verdauungsleucocytose (*Deutsch. med. Woch.*, Leipzig und Berlin, 1900, 178, XXVI); — Zur Verdauungsleucocytose (*Jahrbuch. für Kinderheilk,* Berlin, 1900); — Zur Verdauungsleucocytose (*Deutsch. Zeitung Aerzte,* 1901, I).

leucocytes monte avec une constance remarquable après le repas de midi, et il semble que cela soit indépendant de la quantité d'albumine ingérée. La courbe leucocytaire se maintient quelques heures à cette hauteur. On observe assez souvent une légère ascension après le repas du soir, mais quelquefois aussi on n'observe aucune modification. »

« Si après un jeûne de 18 à 24 heures on donne, le lendemain matin, un repas riche en albumine animale, la courbe leucocytaire ne subit aucun changement, mais elle monte toujours après un repas pris à midi, alors même qu'il est peu riche en albumine. »

« Enfin, si l'on supprime les repas du matin et de midi, on a alors infailliblement vers le milieu du jour une hyperleucocytose, qui n'est pas d'ailleurs augmentée par un repas que l'on aurait donné la veille au soir. »

En somme, de la concordance des courbes nombreuses obtenues au cours de ses expériences, il semblerait résulter pour Von Japha que, malgré les repas riches en albumine donnés après un jeûne plus ou moins long, il existe, à côté de l'influence digestive, une courbe horaire spéciale pour les leucocytes.

« La leucocytose, dit-il, ne se comporte pas autrement que les autres phénomènes physiologiques, tels que la température, le pouls, la respiration, et fournit, même aux jours de jeûne, des oscillations périodiques. L'hyperleucocytose digestive n'est pas une partie constitutive de l'absorption de l'albumine, mais elle est un phénomène concomitant, plus ou moins accessoire. »

Plus récemment, MM. Charrin et Le Play [1] ont vu également que, chez les nourrissons, au moment des processus digestifs, la leucocytose est peu prononcée.

Mais Von Japha, au cours de ses expériences, n'a pas eu seulement en vue la valeur leucocytaire totale, il a aussi étudié les variations des différentes formes de leucocytes.

A ce sujet, on retrouve aussi une diversité d'opinions assez grande.

1. CHARRIN et LE PLAY, Le rôle pathologique des poisons de l'intestin (*Semaine méd.*, 23 nov. 1904, p. 380).

Burian et Schur [1], qui sont des premiers à s'être occupés de cette question, trouvent une augmentation de leucocytes à granulations, durant la période digestive.

Von Pohl [2], dans ses expériences sur le chien, note la prédominance des mononucléaires.

Rieder [3], lui, ne trouve aucun changement.

L'opinion générale des auteurs coïnciderait peut-être avec les conclusions suivantes de Max Carstanjean [4] publiées en 1900 dans le *Jahrbücher* à la suite d'importants travaux.

« Le nombre des leucocytes polynucléaires est, la plupart du temps, plus grand avant le repas que quelques heures après.

« Quelquefois cependant, la courbe des polynucléaires s'élève immédiatement après le repas, mais seulement durant un temps fort court.

« Le nombre minimum de polynucléaires apparaît environ trois ou quatre heures après l'ingestion des aliments, c'est-à-dire au moment où la courbe leucocytaire totale atteint son maximum. Ce nombre se relève peu à peu aux heures suivantes.

« Les lymphocytes, au contraire, augmentent de nombre après le repas.

« Quant aux éosinophiles, ils ne varient pas durant la période digestive. »

Ces conclusions sont fortement battues en brèche par von Japha qui, s'appuyant d'ailleurs sur les travaux d'Ehrlich et Lazarus, de Leredde et Lœper [5], trouve comme eux, dans quatre de ses expériences, une augmentation très nette des polynucléaires, « augmentation aussi grande, qu'elle explique à elle seule la production de la leucocytose ».

Il ajoute néanmoins que, chez quelques nourrissons, il a constaté une augmentation de nombre des lymphocytes durant la période digestive ; mais d'une façon aussi peu nette et aussi rare qu'il n'hésite pas à conclure que, dans

1. Burian et Schur, *loc. cit.*
2. Von Pohl, *loc. cit.*
3. Rieder, *loc. cit.*
4. Max Carstanjean, *loc. cit.*
5. Leredde et Lœper, L'équilibre leucocytaire (*Presse méd.*, 1899).

l'immense majorité des cas, la leucocytose digestive semble surtout consister dans une augmentation des polynucléaires avec diminution des lymphocytes et des mononucléaires.

Comme on le voit par ce rapide aperçu, la question de la leucocytose digestive, malgré les innombrables travaux auxquels elle a donné lieu, est encore loin d'être complètement élucidée.

D'un côté se trouvent les expérimentateurs qui l'ont niée et qui sont d'ailleurs le petit nombre. De l'autre, la majorité des auteurs qui l'admettent et accordent surtout dans la genèse de sa production un rôle considérable à l'albumine animale ingérée.

Entre les deux, une troisième théorie trouve place, c'est celle de von Japha. Se basant sur des expériences qui lui ont permis, en supprimant ou en changeant l'heure des repas, d'obtenir une leucocytose aux mêmes heures de l'après-midi, il en conclut que c'est surtout une courbe « horaire » que l'on obtient, plutôt qu'une courbe leucocytaire digestive.

II. — EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Dans nos quatre séries d'expériences, nous avons eu surtout pour but d'étudier les modifications du chiffre leucocytaire :

1° Suivant l'aliment;

2° Suivant la période digestive.

Nous avons donc, au préalable, imposé à nos chiens un jour de jeûne, afin d'être parfaitement sûr que nous n'avions à faire qu'au repas donné le lendemain, jour de l'expérience.

Ce jour-là, nous avons eu soin de noter dans la matinée le nombre total des leucocytes et leurs différentes catégories, et nous avons donné à midi un repas déterminé à l'avance.

Nous commençons ensuite nos numérations deux heures après l'ingestion des aliments, et nous les répétons successivement 3, 4, 5 et 6 heures après le repas. Cela nous donne donc cinq séries de numérations consécutives d'heure en heure.

Nous avons donné à chaque chien une série de six repas différents composés chacun ainsi qu'il suit :

1° Pain et eau ;

2° Viande de bœuf crue et eau ;

3° Viande de bœuf cuite et eau ;

4° Lait ;

5° Pomme de terre et eau ;

6° Graisse et eau avec très peu de pain (une quantité suffisante seulement pour pouvoir faire absorber le tout au chien).

De plus, nous avons, dans une 7e expérience chez tous nos chiens, étudié comment se comportait la courbe leucocytaire au jour de jeûne. Nous avons donc laissé à jeun durant 24 heures nos animaux, et le lendemain, nous avons fait les numérations, comme aux autres jours d'expériences mais en supprimant le repas de midi.

Enfin, dans deux séries, chez les chiens II et IV, nous avons cru devoir répéter cette dernière expérience, en donnant toutefois une certaine quantité d'eau à boire à l'animal laissé à jeun.

Il serait désirable de compléter ces expériences, en déplaçant l'heure des repas, en les donnant durant la matinée, par exemple, afin de voir si l'hyperleucocytose serait, elle aussi, déplacée ; c'est un point sur lequel nous pensons revenir prochainement.

Technique des numérations [1]. — Dans nos recherches nous nous sommes d'abord occupés d'établir la quantité de globules blancs par millimètre cube de sang. Nous nous sommes servis du mélangeur de Potain et du compte-globules de Malassez.

Malgré les quelques reproches que l'on a faits à ce dernier appareil, tels que, par exemple, l'affaiblissement graduel du ressort de pression et l'attaque du pivot métallique par les solutions acidifiées, nous pensons arriver à des résultats comparables, ayant suivi à chaque prise de sang la même technique.

1. Pour tous ces détails de technique, voir la thèse de Montagard sur la coloration des leucocytes, Lyon, 1900.

Après avoir, au préalable, rasé soigneusement l'oreille du chien en expérience, nous faisons au bistouri une petite incision sur un vaisseau de la région. Nous aspirons ensuite deux colonnes sanguines s'élevant chacune jusqu'au trait 1 du mélangeur Potain; nous obtenons ainsi deux millimètres de sang sur lequel nous allons opérer la numération des globules blancs après avoir détruit les hématies, grâce à sa dilution dans le sérum artificiel acétique de Thomas Zeiss.

On aspire cette solution dans le mélangeur, jusqu'au trait marqué 100, puis on l'agite assez longtemps pour avoir un mélange parfaitement homogène.

Pour compter les globules, on laisse tomber une goutte de sang ainsi dilué sur le quadrillage de l'appareil compte-globules, et l'on continue suivant la technique habituelle.

Pour l'analyse qualitative de ces mêmes globules, on étale une goutte de sang sur des lames de verre nettoyées à l'éther et bien séchées au moyen d'une autre lame à extrémité rodée. L'étalement doit, autant que possible, se faire d'un bout de la plaque à l'autre, sans reprise, et en couche sensiblement égale et de minime épaisseur.

Le sang ainsi étalé est fixé à l'alcool-éther, et coloré à l'éosine-hématéine. On laisse agir peu de temps la solution d'éosine, à peine une minute, on lave ensuite à grande eau. Pour la coloration à l'hématéine le pouvoir colorant de cette substance variant avec la façon de préparer la solution ou son ancienneté, ce n'est guère que par l'habitude que l'on arrive à déterminer le temps nécessaire pour avoir de bonnes préparations avec une hématéine déterminée. (Nous laissions notre solution agir, suivant les cas, 10, 15 et même 20 minutes.)

Pour cette détermination qualitative, nous avons distingué des lymphocytes, des mononucléaires grands et petits, des polynucléaires, et des polynucléaires éosinophiles.

Nos moyennes ont été faites après avoir compté, sur nos lames préparées, 300 globules blancs à divers endroits différents.

Voici les résultats de nos recherches successives.

PREMIÈRE SÉRIE. — CHIEN A

a) EXPOSÉ DES EXPÉRIENCES

Expérience I. — *15 avril 1902*. Le chien A est soumis au jeûne depuis le 13 avril.

Le 15 au matin, vers 9 heures, 3 heures avant le repas de midi, nous pratiquons une prise de sang qui nous donne :

5 200 globules blancs, dont p. 100 : 53,33 polynucléaires, 22 lymphocytes, 21,33 petits mononucléaires, 2 grands mononucléaires, 1,33 éosinophiles.

A midi, nous donnons à l'animal en expérience un repas composé de 600 grammes de pain et 1 000 grammes d'eau.

On obtient aux numérations suivantes :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	3800	68 °/₀ [1]	12,66	14,66	3,66	1,33
3 heures.	8570	67	15	15	3	0
4 heures.	10200	71	15	10	4	0
5 heures.	6810	77	12	10	1	0
6 heures.	4280	68,66	19,33	10	2	0

Exp. II. — *18 avril 1902*. Chien à jeun depuis le 16 avril à 6 heures du soir.

Le 18 au matin, *vers 9 heures*, nous faisons une prise de sang qui nous donne :

7 200 globules blancs, dont p. 100 : 72 polynucléaires, 13,33 lymphocytes, 11,33 petits mononucléaires, 2 grands mononucléaires, 1,33 éosinophiles.

A midi, on donne à l'animal en expérience un repas composé de 1 000 grammes de viande de bœuf crue et 1 000 grammes d'eau.

On obtient ensuite :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	9300	69,33 °/₀	16	8,66	2	4
3 heures.	11500	71,33	16	10	2,66	0
4 heures.	14970	72,50	17,50	8	2	0
5 heures.	11760	64	20	13,33	1,33	1,33
6 heures.	13160	73,33	13,33	10,66	1	4

Exp. III. — *22 avril 1902*. Chien à jeun depuis le 20 avril.

Le 22 au matin, *vers 9 heures*, une prise de sang nous donne les résultats suivants :

1. Dans ce tableau et dans tous les suivants, ces chiffres indiquent le pourcentage de chaque variété des globules blancs.

6 800 globules blancs, dont p. 100 : 68,66 polynucléaires, 16 lymphocytes, 14 petits mononucléaires, 0,66 grands mononucléaires, 0,66 éosinophiles.

A midi, on donne à l'animal un repas avec 1 000 grammes de viande de bœuf cuite et 1 000 grammes d'eau.

On observe dans la suite :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	7830	69,66 °/o	16	14	1,33	0
3 heures.	8000	59,33	19,33	20	1,33	0
4 heures.	8800	66,66	18	14	1,33	0
5 heures.	7460	72	13,33	12	2	0,66
6 heures.	7600	64	20,66	13,33	1,33	0,66

Exp. IV. — *29 avril 1902.* Chien à jeun depuis le 27.

Le 29 au matin, à *9 heures*, nous trouvons :

Un chiffre de 4800 globules, dont p. 100 : 72,66 polynucléaires, 12 lymphocytes, 11,33 petits mononucléaires, 1,33 grands mononucléaires, 2,66 éosinophiles.

A midi, nous donnons au chien en expérience 1 500 grammes de lait.

Nous trouvons les chiffres suivants :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	3640	69,62 °/o	17,72	11,39	1,26	0
3 heures.	6780	55,33	22,66	18	4	0
4 heures.	8400	69,33	16	12	2	0,66
5 heures.	8860	61,33	19,33	16	3,33	0
6 heures.	8470	71,87	13,75	12,50	1,87	0

Exp. V. — *2 mai 1902.* Chien à jeun depuis le 31 avril.

La prise de sang faite à *9 heures du matin*, 3 heures avant le repas, donne les résultats suivants :

8000 globules blancs, dont p. 100 : 72 polynucléaires, 18 lymphocytes, 8 petits mononucléaires, 2 grands mononucléaires.

A midi, nous donnons au chien A un repas avec 1 000 grammes de pommes de terre et 750 grammes d'eau.

Nous trouvons :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	6760	68,66 °/o	23,33	6	2	0
3 heures.	6860	68	24,66	6	1,33	0
4 heures.	6700	76	16,66	6	1,33	0
5 heures.	8600	71,33	16	9,33	2,66	0,66
6 heures.	7300	75,33	15,33	6,66	2	0,66

Exp. VI. — *9 mai 1902.* Chien à jeun depuis le 7 mai.

Le 9 mai au matin, par la numération quantitative et qualitative des leucocytes, nous trouvons :

2 860 globules blancs, dont p. 100 : 64 polynucléaires, 23,33 lymphocytes, 10,66 petits mononucléaires, 2 grands mononucléaires, 0 éosinophiles.

A midi, nous donnons à l'animal une soupe composée de 125 grammes de graisse, 125 grammes de pain, 1 500 grammes d'eau.

Après l'ingestion des aliments, nous avons :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	7 300	63, 33 °/₀	28, 66	7,33	0,06	0
3 heures.	5 800	26	24	12	2	0
4 heures.	11 300	70	20	7,33	2,66	0
5 heures.	10 100	69	22	7	2	0
6 heures.	8 300	68	24	7,33	0, 66	0

Exp. VII. — *16 mai 1902*. Chien à jeun depuis le 14 mai.

Le 16 au matin, numération, *vers 9 heures*, qui donne les résultats suivants :

3 600 globules blancs, dont p. 100 : 78 polynucléaires, 8,66 lymphocytes, 12 petits mononucléaires, 1,33 grands mononucléaires.

A midi, on laisse le chien au jeûne absolu.

On fait ensuite les numérations ordinaires et on trouve :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. m non.	Éosin.
2 heures.	19 100	73,33 °/₀	16	8,66	2	0
3 heures.	13 600	84	5, 33	8	0,66	0
4 heures.	13600	81,33	10,66	7,63	0,66	0
5 heures.	14300	82	10,66	6,33	1	»
6 heures.	14200	84	5,33	9,33	1,33	0

Exp. VIII. — *28 mai 1902*. Cette expérience est identique à la précédente. Ce chien A à jeun depuis le 26 est laissé à jeun toute la journée; nous avons voulu ainsi vérifier les résultats de notre 7ᵉ expérience.

A 9 heures du matin, nous notons :

8 900 globules blancs, dont p. 100 : 72 polynucléaires, 12,66 lymphocytes, 11 petits mononucléaires, 1,33 grands mononucléaires.

A midi, on ne donne aucun aliment.

Nous trouvons aux heures habituelles :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	11 400	75 °/₀	13,12	11,25	0,62	0
3 heures.	7 400	76	11	12	1	0
4 heures.	8 300	86	6, 66	5	1, 66	0
5 heures.	10 800	82	9,33	6, 66	2	0
6 heures.	8 400	85,23	8	4,66	2	0

Exp. IX. — *3 juin 1902*. Le chien A a jeûné depuis le 1er juin.

A 9 heures du matin, nous faisons la numération habituelle qui nous donne :

6 300 globules blancs, dont p. 100 : 70 polynucléaires, 17 lymphocytes, 9 petits mononucléaires, 4 grands mononucléaires, 0 éosinophile.

A midi, on donne au chien en expérience 700 grammes d'eau seulement.

Nous trouvons :

Après.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	12400	71 °/o	16	10	3	0
3 heures.	8200	78	14,66	6,66	0,66	0
4 heures.	6100	84,66	8,66	4,66	2	0
5 heures.	12900	82	9,33	6,66	2	0
6 heures.	6300	77,33	14	7,33	1,33	0

1re Série — Chien A.

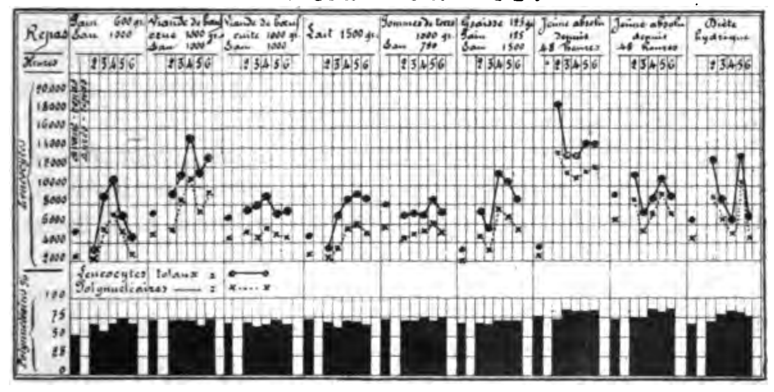


Fig. 1.

b) RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES EFFECTUÉES SUR LE CHIEN A.

Dans la *1re expérience*, où nous avons donné à l'animal un repas avec *600 grammes de pain* et *1 000 grammes d'eau*, nous constatons, deux heures environ après le repas, une chute de la leucocytose totale, surtout aux dépens des mononucléaires. Parmi ceux-ci les lymphocytes et les petits mononucléaires semblent plus particulièrement diminuer de nombre.

Vers la 3e heure, la leucocytose s'élève, pour atteindre son maximum à la 4e heure. La courbe leucocytaire redescend ensuite peu à peu, et arrive à la normale 48 heures après l'ingestion des aliments.

Nous observons aussi une élévation notable du nombre des polynucléaires (53 p. 100 polynucléaires à 9 heures du matin; 77 p. 100 cinq heures après le repas).

A la *2e expérience*, effectuée avec *1 000 grammes de viande de bœuf crue* et *1 000 grammes d'eau*, nous notons une élévation notable de la courbe leucocytaire, avec un maximum à la 4e heure.

Le nombre des globules blancs, de 7 200 qu'il était à 9 heures du matin, s'est élevé à près de 15 000.

La chute de la courbe se fait plus lentement que dans la 1re expérience, et avec quelques oscillations.

L'équilibre leucocytaire, c'est-à-dire le rapport des diverses variétés leucocytaires, n'est pas sensiblement modifié (72 p. 100 polynucléaires à 9 heures du matin; 72,50 p. 100 quatre heures après le repas).

La *3e expérience*, avec *1 000 grammes de viande de bœuf cuite* et *1 000 grammes d'eau*, ne nous donne que des variations à peu près nulles. Le maximum a lieu à la 4e heure, et l'équilibre leucocytaire est peu modifié.

La *4e expérience* faite avec le *lait* (*1 000 grammes*) montre des variations de peu d'importance. Le maximum de la courbe leucocytaire a lieu à la 6e heure. Il paraît y avoir ici plutôt une diminution du pourcentage des polynucléaires (72,66 p. 100 à 9 heures du matin; 69,33 p. 100 quatre heures après le repas).

Le repas, composé de *pommes de terre* (*1 000 grammes*) et donné dans la *5e expérience*, produit des variations insignifiantes tant au point de vue de la courbe totale que de l'équilibre leucocytaire.

Enfin dans la *6e expérience*, avec un repas riche en *graisse* (*125 grammes*), nous obtenons une élévation de la courbe leucocytaire jusqu'à la 4e heure, où elle atteint son maximum. Le chiffre relatif des polynucléaires reste constant.

On peut se demander, tout d'abord, si les diverses variations que nous trouvons tiennent bien au type d'aliments.

Les mêmes modifications de la courbe générale que nous avons notées, après chaque ingestion d'aliments sauf pour la viande de bœuf cuite et pour les pommes de terre, où les courbes ne sont à peu près pas changées, permettent, semble-t-il, de répondre affirmativement.

Mais ne serait-ce pas de simples variations horaires, comme l'a prétendu von Japha? C'est pour répondre à cette interrogation que nous avons soumis le chien A à trois nouvelles expériences successives. Dans les 7e et 8e expériences, l'animal est maintenu au jeûne absolu; dans la 9e, il est soumis à la diète hydrique.

Dans ces 3 cas, les courbes sont superposables et intéressantes, si l'on tient compte de ce fait, que chacune des diverses numérations a été effectuée sensiblement aux mêmes heures que dans les cas où l'animal recevait une nourriture déterminée.

Le maximum du nombre des leucocytes s'observe à 2 heures de l'après-midi; or à cette heure-là, la courbe leucocytaire se trouve encore peu élevée dans les différentes numérations faites dans la digestion des divers aliments.

De plus, à partir de ce maximum, la courbe s'abaisse progressivement au lieu de s'élever jusqu'à la 4e ou la 5e heure comme pendant la digestion.

En résumé, nous tirerons de cette série d'expériences, effectuées sur le chien A, les conclusions suivantes :

a) *A l'état de jeûne ou diète hydrique* nous obtenons des variations horaires spontanées avec maximum à 2 heures de l'après-midi. A partir de ce moment-là, abaissement progressif de la courbe avec des oscillations.

b) *Avec certains aliments,* tels que la *viande de bœuf cuite* et la *pomme de terre,* nous trouvons des variations à peu près nulles.

c) *Avec les autres*, c'est-à-dire avec la *viande de bœuf crue,* le *pain,* le *lait,* la *graisse*, nous obtenons une hyperleucocytose digestive progressive, avec maximum à la 4e ou à la 5e heure, suivie d'un abaissement.

d) Le nombre des *éosinophiles* subit des variations insignifiantes.

DEUXIÈME SÉRIE. — CHIEN B

a) EXPOSÉ DES EXPÉRIENCES

EXPÉRIENCE I. — *3 juillet 1902.* Le chien B a été laissé à jeun depuis le 1er juillet à midi.

Le 3, *à 9 heures du matin,* nous trouvons :

5600 globules blancs, dont p. 100 : 70,66 polynucléaires, 16 lymphocytes, 10,66 mononucléaires, 2,66 grands mononucléaires.

A midi, on donne au chien en expérience un repas avec 500 grammes de pain et 1,000 grammes d'eau.

Nous trouvons ultérieurement :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	6 000	54,66 °/o	33,33	10,66	1,33	0
3 heures.	8400	56	33,33	10,66	1,33	0
4 heures.	7200	52,66	38,66	7,33	1,33	0
5 heures.	7600	66,4	21,18	9,1	2,7	0
6 heures.	9400	64	27,33	6,33	1,33	0

EXP. II. — *8 juillet 1902.* Chien B à jeun depuis le 6 juillet.

La première numération faite à *9 heures du matin* nous donne les résultats suivants :

7810 globules blancs, dont p. 100 : 61,2 polynucléaires, 22,4 lymphocytes, 2,7 mononucléaires, 12,7 grands mononucléaires.

A midi, nous donnons à l'animal en expérience un repas composé de 1 000 grammes de viande de bœuf crue et 1 000 grammes d'eau.

Nous trouvons ensuite :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	18800	81,33 °/o	8	4,66	6	0
3 heures.	18600	83,5	8,2	6,4	1,80	0
4 heures.	21200	75,33	16	5	3,66	0
5 heures.	20600	86,99	7,33	4,33	1,33	0
6 heures.	19000	80	13,33	6	0,66	0

EXP. III. — *11 juillet 1902.* Chien B à jeun depuis le 9 à midi.

A 9 heures du matin, nous notons :

7150 globules blancs, dont p. 100 : 78 polynucléaires, 16 lymphocytes, 3,33 petits mononucléaires, 2,66 grands mononucléaires, 0 éosinophile.

A midi, nous donnons en repas 1 000 grammes de viande de bœuf cuite et 1 000 grammes d'eau.

Nous trouvons :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	6700	82,66 °/o	10	4,66	2,66	0
3 heures.	8500	74,66	14,66	7,33	3,33	0
4 heures.	10000	71	21	6	2,66	0
5 heures.	8900	74	19,33	5,33	1,33	0
6 heures.	11300	66,66	20	8,66	4,66	0

Exp. IV. — *15 juillet 1902*. Chien B à jeun depuis le 13 juillet.

La numération faite à *9 heures du matin* décèle :

10 080 globules blancs, dont p. 100 : 74 polynucléaires, 18,66 lymphocytes, 6 mononucléaires, 1,33 grands mononucléaires.

A midi, nous donnons un repas avec 1 300 grammes de lait.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	7000	68 °/o	22,66	6,66	2,66	0
3 heures.	6000	70,66	17,33	8,66	3,33	0
4 heures.	11200	70	21,33	6,66	2	0
5 heures.	13000	72	18,66	8	1,33	0
6 heures.	12600	76	14,66	6	3,33	0

Exp. V. — *18 juillet 1902*. Chien B à jeun depuis le 16.

A 9 heures du matin, nous trouvons :

5 200 globules, dont p. 100 : 72,66 polynucléaires, 16,66 lymphocytes, 7,33 mononucléaires, 3,33 grands mononucléaires.

A midi, on fait ingérer à l'animal 1 000 grammes de pommes de terre et 1 000 grammes d'eau.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	6000	64 °/o	26,66	8	1,33	0
3 heures.	6900	54,66	30,66	10	4,66	0
4 heures.	8200	75,33	21,33	1,33	0,66	0
5 heures.	6600	65,33	22	6,66	2,46	3,33
6 heures.	8300	69,33	18	6,66	2	4

Exp. VI. — *24 juillet 1902*. Chien B à jeun depuis le 22 juillet.

A 9 heures du matin, on a :

7 400 globules blancs, dont p. 100 : 62,66 polynucléaires, 22 lymphocytes, 8,66 mononucléaires, 2 grands mononucléaires, 4,66 éosinophiles.

A midi, on donne au chien une soupe avec le moins de pain possible, 50 grammes environ, et 350 grammes de graisse.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	6800	78 °/o	16,66	3,33	2	0
3 heures.	9800	70	15,33	8	4,66	2
4 heures.	8400	65,30	28	5	1	0,66
5 heures.	11300	56	30,66	11,33	1	0
6 heures.	8900	58,66	27,33	8,66	2,66	2,66

Exp. VII. — *26 juillet 1902*. Chien B à jeun depuis le 24 juillet.

A 9 heures du matin, nous trouvons :

8 950 globules blancs, dont p. 100 : 68,66 polynucléaires, 20 lymphocytes, 8,66 petits mononucléaires, 2,66 grands mononucléaires, 0 éosinophile.

A midi, on laisse le chien au jeûne absolu.

Après.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	5 250	69 °/₀	18	9	4	0
3 heures.	8 750	73,33	20	5,33	1,33	1
4 heures.	6 910	69	22	7	2	0
5 heures.	7 000	68	21	7	2	0
6 heures.	7 600	72	21,33	4,66	2	0

2e Série Chien B.

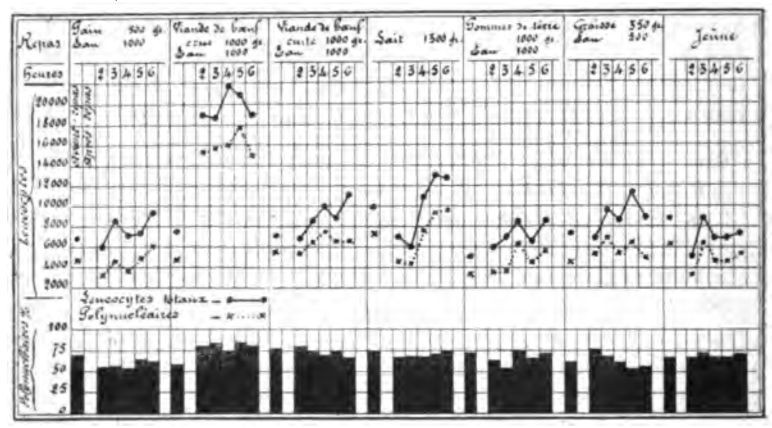


Fig. 2.

b) RÉSUMÉ DE LA 2e SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Dans la *1re expérience*, où nous avons donné au chien B *500 grammes de pain* et *1 000 grammes d'eau*, nous voyons la courbe leucocytaire atteindre son maximum trois heures après le repas.

Nous observons aussi un abaissement léger de la courbe des polynucléaires (66 p. 100 au lieu de 70,66 p. 100, à 9 heures du matin), cet abaissement coïncide avec une lymphocytose assez notable (38,65 p. 100 quatre heures après le repas au lieu de 16 p. 100 noté à 9 heures du matin).

A la 2e *expérience* faite avec de la *viande de bœuf crue* (*1000 grammes*) et de l'*eau* (*1000 grammes*), nous trouvons une élévation très marquée du nombre des leucocytes, avec un maximum vers la 4e heure.

Le nombre des leucocytes, de 7800, chiffre où il se trouvait à 9 heures du matin, s'est élevé jusqu'à 21250, pour baisser ensuite peu à peu.

L'équilibre leucocytaire est rompu en faveur des polynucléaires; de 61 p. 100 qu'il était avant le repas, leur nombre s'élève jusqu'à 86 p. 100 durant la période digestive.

Le repas de *viande de bœuf cuite* (*1000 grammes*) et d'*eau* (*1000 grammes*), donné à la *3e expérience*, ne nous a permis de constater que des variations peu importantes; nous notons toutefois une légère hyperleucocytose à la 4e heure. L'équilibre leucocytaire est conservé.

La *4e expérience* faite avec le *lait* (*1500 grammes*) montre des variations peu importantes. Le maximum de la courbe leucocytaire a lieu à la 5e heure. Le nombre des polynucléaires ne varie guère.

Dans la *5e expérience*, comprenant un repas avec *1000 grammes de pommes de terre*, nous obtenons une légère hyperleucocytose, maxima quatre heures après le repas.

Nous ne trouvons pas de changements notables dans le nombre des polynucléaires.

A la *6e expérience*, avec un repas riche en *graisse* (*350 grammes*), nous notons une élévation de la courbe leucocytaire progressive jusqu'à la 5e heure où elle atteint son maximum.

Le chiffre relatif des polynucléaires reste constant.

Enfin la *7e expérience* effectuée sur le chien maintenu au jeûne absolu ne nous donne pas une hyperleucocytose horaire, comme avec le chien A.

Le chiffre des globules blancs, qui est à 9 heures du matin de 8950 par millimètre cube, n'est pas atteint dans les numérations successives faites dans l'après-midi, il y aurait peut-être légère hyperleucocytose.

De plus l'équilibre leucocytaire est conservé.

En somme, nous croyons pouvoir tirer de l'exposé de

nos expériences sur le chien B les conclusions suivantes :

1° *A jeun*, la courbe leucocytaire du chien B ne présente pas de variations notables. On ne constate pas de leucocytose horaire durant cette période de jeûne ;

2° On note une *hyperleucocytose* avec tous les aliments ; mais surtout avec la viande de bœuf crue, avec la viande de bœuf cuite et avec le lait ;

3° On observe une hyperpolynucléose avec la viande de bœuf crue.

TROISIÈME SÉRIE. — CHIEN C

a) EXPOSÉ DES EXPÉRIENCES

EXPÉRIENCE I. — *17 juillet 1903*. Chien C à jeun depuis le 15.

A 9 heures du matin, nous obtenons les chiffres suivants :

10 400 globules blancs, dont p. 100 : 66,66 polynucléaires, 17,33 lymphocytes, 8,66 petits mononucléaires, 7,33 grands mononucléaires, 0 éosinophile.

A midi, on donne un repas composé de 500 grammes de pain et 1 000 grammes d'eau.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
3 heures.	8400	70,66 °/o	20,66	4,66	4	0
4 heures.	8000	67	22	5	6	0
5 heures.	7800	69,33	25	2	3	0,66
6 heures.	6400	62	28,66	7,33	1,33	0,66

EXP. II. — *20 juillet 1903*. Le chien a jeûné depuis le 18 juillet.

Le 20, *à 9 heures du matin*, on trouve :

10 600 globules blancs, dont p. 100 : 66,66 polynucléaires, 17,33 lymphocytes, 8,66 petits mononucléaires, 7,33 grands mononucléaires, 0 éosinophile.

A midi, on donne un repas avec 1 000 grammes de viande crue et 1 000 grammes d'eau.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	10200	78,5 °/o	17,5	2	2	0
3 heures.	7300	74	20	3	2	1
4 heures.	7600	78,5	16,5	3	2	0
5 heures.	9800	78,66	14,66	4	2,66	0
6 heures.	9100	74,66	22	2,66	0,66	0

EXP. III. — *22 juillet 1903*. Le dernier repas a été celui du 20 à midi.

Le 22, *à 9 heures*, nous opérons la prise de sang habituelle chez le chien C, et nous obtenons les résultats suivants :

8 400 globules blancs, dont p. 100 : 56 polynucléaires, 32 lymphocytes, 3 petits mononucléaires, 4 grands mononucléaires, 1 éosinophile.

A midi, nous donnons à l'animal en expérience un repas avec 1 000 grammes de viande de bœuf cuite et 1 000 grammes d'eau.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	6000	50 °/o	40	7	3	0
3 heures.	6600	65,33	28,66	4	2	0
4 heures.	7400	70	26,66	2	1,33	0
5 heures.	5200	54,33	33,66	7,33	6,66	0
6 heures.	5400	64,66	27,33	4	2	2

Exp. IV. — *24 juillet 1903*. Le chien C est à jeun depuis le 22 juillet à midi.

Le 24, *à 9 heures du matin*, nos numérations nous donnent les résultats suivants :

6 000 globules blancs, dont p. 100 : 80 polynucléaires, 14 lymphocytes, 3,33 petits mononucléaires, 2,66 grands mononucléaires, 0 éosinophile.

A midi, nous donnons à l'animal en expérience 1 000 grammes de lait :

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	6800	78,66 °/o	12	4,66	4,66	0
3 heures.	6400	8	14	4	4	0
4 heures.	7000	74	19	4	3	0
5 heures.	7500	77	17	4	2	0
6 heures.	6600	72	24,66	2	1,33	0

Exp. V. — *29 juillet 1903*. Le chien C a jeûné depuis le 27 à midi.

Le 29 juillet, *à 9 heures du matin*, nous notons les résultats suivants :

1 000 globules blancs, dont p. 100 : 68 polynucléaires, 16 lymphocytes, 8 petits mononucléaires, 3,33 grands mononucléaires, 4,66 éosinophiles.

A midi, nous donnons à l'animal un repas composé de 1 000 grammes de pommes de terre et 1 000 grammes d'eau.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	9200	72 °/o	18	6	2,66	1,33
3 heures.	9100	77	12	5	6	0
4 heures.	7000	76	13,66	4,66	4	1,66
5 heures.	8700	78	13,33	3,33	5,33	0
6 heures.	6600	78,66	14	3,33	2,66	1,33

Exp. VI. — *27 juillet 1903.* Le dernier repas a été donné le 25 à midi.

Le 27, *à 9 heures du matin*, nous obtenons les chiffres suivants :

7 000 globules blancs, dont p. 100 : 68 polynucléaires, 20,66 lymphocytes, 6 mononucléaires, 5,33 grands mononucléaires, 0 ésinophile.

A midi, nous donnons au chien une soupe avec 80 grammes de graisse.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	7200	71 °/₀	14	10	4	1
3 heures.	9000	70,66	22	5,33	4,65	0,66
4 heures.	7000	75,33	13,33	4,66	6	0,66
5 heures.	8400	74,66	16	4	4,62	0,66
6 heures.	6400	69	24	11	5	0

3e Série. Chien C

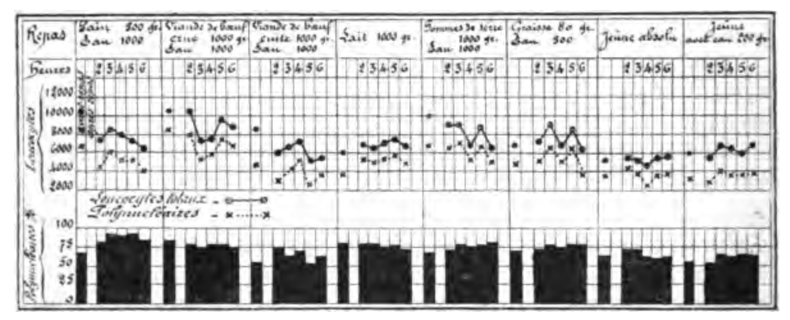


Fig. 3.

Exp. VII. — *31 juillet 1903.* Le chien a jeûné depuis le 29.

Le 31, *à 9 heures du matin*, nous obtenons les résultats suivants :

5 100 globules blancs, dont p. 100 : 66,66 polynucléaires, 10 lymphocytes, 10,66 petits mononucléaires, 10,66 grands mononucléaires, 0 éosinophile.

A midi, nous laissons l'animal en expérience au jeûne absolu.

Après.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	5700	72 °/₀	10	8	8,66	1,33
3 heures.	5550	71,33	8,66	7,33	8,66	4
4 heures.	4500	65,33	13,33	9,33	8	2
5 heures.	5600	61,33	11,66	10,66	6	5,33
6 heures.	5750	64	12	10	9	5

Exp. VIII. — *5 août 1903.* L'animal est à jeun depuis le 3 à midi.

Le 5, *à 9 heures du matin*, nous notons :

6 000 globules blancs, dont p. 100 : 54 polynucléaires, 20,66 lymphocytes, 10,66 mononucléaires, 10 grands mononucléaires, 4,66 éosinophiles.

A midi, nous laissons le chien C à jeun; nous lui donnons seulement 200 à 300 grammes d'eau.

Après.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon,	Éosin.
2 heures.	5 800	51,33 °/o	14	17,33	14,66	2,66
3 heures.	6 400	63,33	8,66	16	11,33	0,66
4 heures.	6 200	60,66	12,66	12,66	10	2
5 heures.	6 000	63	11	13	9	14
6 heures.	6 500	58,66	14,66	13,33	8	5,33

b) RÉSUMÉ DE LA 3e SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Dans la *1re expérience* où nous donnons au chien C du *pain* (*500 grammes*) et de l'*eau* (*1 000 grammes*), nous n'obtenons que des variations à peu près nulles, tant au point de vue de la courbe leucocytaire totale, qu'à celui du rapport des différentes variétés de leucocytes.

Avec la *viande crue* (*1 000 grammes*) et *1 000 grammes d'eau* de la *2e expérience*, nous obtenons des résultats analogues à ceux de la première ; on note cependant une légère élévation du nombre des polynucléaires (78 p. 100, quatre heures après le repas, au lieu de 66,66 p. 100 à 9 heures du matin).

A la *3e expérience* avec de la *viande de bœuf cuite* (*1 000 grammes*) et de l'*eau* (*1 000 grammes*), nous obtenons des résultats absolument superposables à ceux notés dans la 1re expérience.

De même pour la *4e expérience* faite avec un repas de *1 000 grammes de lait.*

Dans la *5e expérience*, avec un repas composé de *pommes de terre* (*1 000 grammes*) et d'*eau* (*1 000 grammes*), nous obtenons des résultats identiques ; avec, en plus, une très légère hyperpolynucléose durant la période digestive.

Un repas riche en graisse (*80 grammes*), donné au cours de la *6e expérience*, donne aussi des variations à peu près nulles.

La *7e expérience*, durant laquelle le chien C est laissé au jeûne absolu, est assez intéressante par le fait de la concor-

dance remarquable des nombres de leucocytes notés dans les diverses numérations.

Nous faisons la même remarque pour la *8e expérience*, où l'animal a été soumis à la *diète hydrique*.

En résumé, les variations leucocytaires, obtenues au cours de nos expériences, sur le chien C, sont à peu près nulles, aussi bien *à jeun qu'avec n'importe quel aliment*.

Cependant, à l'état de jeûne, on observe une courbe plus régulière, presque une ligne droite.

Durant la période digestive, l'on constate bien quelques oscillations, mais sans hyperleucocytose ou polynucléose nettes.

4e SÉRIE. — CHIEN SPLÉNECTOMISÉ

a) EXPOSÉ DES EXPÉRIENCES

Le chien D splénectomisé depuis trois mois a déjà servi pour étudier les variations causées par la splénectomie dans le nombre des leucocytes et dans les rapports de leurs diverses espèces [1].

Ces auteurs, à la suite de nombreuses numérations, ont fait les moyennes de chaque espèce de globules blancs avant et après la splénectomie et trouvé :

	Glob. bl.	Lymph.	Polyn.	Monon.	Éosin.
1° Avant.	9640	11	68	17	4
2° Après.	13240	13	60,5	13	12

Il faut toutefois noter que les numérations ont été faites vers 3 ou 4 heures de l'après-midi, c'est-à-dire au moment où l'animal en expérience était en pleine période digestive.

Les résultats, jusqu'au moment où nous mettons l'animal en expérience, sont résumés dans les conclusions du travail de l'un de nous avec M. Dumoulin.

Après la splénectomie chez le chien, on observe :

1° Une augmentation du nombre des globules blancs persistant assez longtemps après l'opération avec retour au chiffre normal après plusieurs mois ;

1. J. Nicolas, L. et F. Dumoulin, Influence de la splénectomie sur les leucocytes du sang chez le chien (*Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, nov. 1903).

2° Une diminution immédiate de lymphocytes, suivie d'une élévation passagère de ces leucocytes, qui fait place enfin à un abaissement marqué et prolongé lorsqu'on peut suivre assez longtemps les animaux en expérience. Ce fait est important en ce qui concerne le rôle de la rate dans la genèse de ces éléments ;

3° Une variation peu marquée des polynucléaires ;

4° Une éosinophile marquée dans un cas sur deux.

En somme, comme on le voit, au moment où le chien D a été mis en expérience, le nombre total des globules et de leurs diverses variétés était revenu à l'état normal ; sauf peut-être les mononucléaires grands et petits, restés en plus petite quantité, et les éosinophiles dont le nombre était légèrement augmenté.

EXPÉRIENCE I. — *6 décembre 1902.* Chien D splénectomisé depuis trois mois, maintenu à jeun depuis le 4 à midi.

A 9 heures du matin, nous notons :

9 850 globules blancs, dont p. 100 : 79 polynucléaires, 11 lymphocytes, 7 petits mononucléaires, 3 grands mononucléaires, 0 éosinophile.

A midi, on donne à l'animal en expérience 500 grammes de pain et 1 000 grammes d'eau.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	7 840	75 °/o	9	3	13	0
3 heures.	8 700	72,66	18,66	4,66	4	0
4 heures.	6 000	76,66	14,66	4,66	4	0
5 heures.	8 000	72,66	17,33	3,33	6,66	0
6 heures.	8 600	76	14,66	4,66	4,66	0

EXP. II. — *10 décembre 1902.* Chien à jeun depuis le 8 à midi.

Le 10 décembre, *à 9 heures du matin*, nous trouvons :

7 500 globules blancs, dont p. 100 : 71,33 polynucléaires, 18 lymphocytes, 4,66 petits mononucléaires, 4,66 grands mononucléaires, 1,33 éosinophiles.

A midi, on donne le repas suivant : 1 000 grammes de viande de bœuf crue, et 1 000 grammes d'eau.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	8 540	81,33 °/o	8,66	3	6,66	0,33
3 heures.	10 740	82,66	12,66	3,33	1,33	0
4 heures.	17 400	84,66	10	3,33	1,33	0,66
5 heures.	9 050	86,55	7,33	2	3,33	0,66
6 heures.	12 000	80,66	12,66	4	2	0,66

Exp. III. — *13 décembre 1902*. Chien à jeun depuis le 11.

Le 13, *à 9 heures du matin*, la prise de sang habituelle nous donne les résultats suivants :

6 630 globules blancs, dont p. 100 : 76 polynucléaires, 12 lymphocytes, 4 petits mononucléaires, 3 grands mononucléaires, 5 éosinophiles.

A midi, nous faisons prendre le repas suivant : 1 000 grammes de viande de bœuf cuite, et 1 000 grammes d'eau.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	9850	78,66 °/₀	10,66	7,33	3,33	0
3 heures.	9450	81	6	4	7,33	1,66
4 heures.	8010	78,66	13,33	5,33	2,66	0
5 heures.	10130	83,33	10	5,33	1,33	0
6 heures.	12760	80	11,33	4.66	4	0

Exp. IV. — *16 décembre 1902*. Chien D splénectomisé, à jeun depuis le 14.

Le 16, *à 9 heures du matin*, nos numérations nous donnent les résultats suivants :

7 000 globules blancs, dont p. 100 : 80,66 polynucléaires, 11,33 lymphocytes, 3,33 petits mononucléaires, 2,66 grands mononucléaires, 2 éosinophiles.

A midi, nous donnons au chien en expérience 1 500 grammes de lait.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	7000	78 °/₀	11,33	4	3,33	3,33
3 heures.	8000	85,33	6,66	3,33	3,33	1,33
4 heures.	6700	74,66	14	6,66	3,33	1,33
5 heures.	11100	83	9,33	4	3	0,66
6 heures.	11200	77,33	12,66	6,66	3,33	0

Exp. V. — *20 décembre 1902*. Chien D splénectomisé, à jeun depuis le 18.

A 9 heures du matin, nous notons :

9 200 globules blancs, dont p. 100 : 68,66 polynucléaires, 13,33 lymphocytes, 9,33 petits mononucléaires, 5,33 grands mononucléaires, 2 éosinophiles.

A midi, nous donnons à l'animal, en expérience, un repas avec 1 000 grammes de pommes de terre et 1 000 grammes d'eau.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	11200	79,60 °/₀	12	5,33	2,33	0,66
3 heures.	9600	73,66	14,66	6,33	3,33	2
4 heures,	12000	74	16,66	5,33	3,33	0,66
5 heures.	16200	64	19,33	10,66	5,33	0,66
6 heures.	8800	75,33	15,33	6,56	2	0,66

Exp. VI. — *23 décembre 1902*. Chien D splénectomisé, à jeun depuis le 21.

A 9 heures du matin, notre numération nous donne les résultats suivants :

5 000 globules blancs, dont p. 100 : 53,33 polynucléaires, 16,66 lymphocytes, 14,66 mononucléaires, 9,33 grands mononucléaires, 6 éosinophiles.

A midi, nous donnons une soupe avec 350 grammes de graisse.

Ap. le repas.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	5800	70,60 °/o	16	5,33	6,66	1,33
3 heures.	6600	62,66	21,33	10	4	2
4 heures.	6340	59,33	22	12,66	4,66	1,33
5 heures.	8200	68,66	12,33	10,66	7,33	1
6 heures.	6600	62,66	18,66	13,33	5,33	0



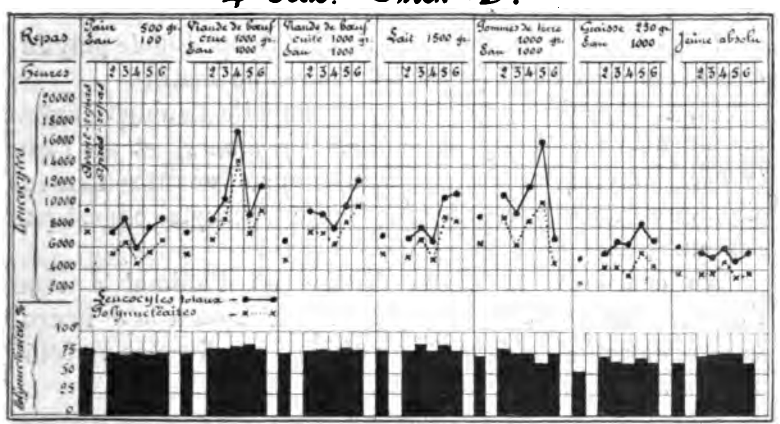


Fig. 4.

Exp. VII. — *26 décembre 1902*. Chien D splénectomisé, à jeun depuis le 24 à midi.

Le 26 décembre, *à 9 heures du matin*, nous obtenons :

6 100 globules blancs, dont p. 100 : 63 polynucléaires, 12 lymphocytes, 17 petits mononucléaires, 6 grands mononucléaires, 2 éosinophiles.

A midi, nous maintenons l'animal en expérience au jeune absolu.

Après.	Glob. bl.	Polyn.	Lymph.	Monon.	Gr. monon.	Éosin.
2 heures.	5700	69 °/o	13,5	12,5	5	0
3 heures.	5400	73,33	12,66	10,66	2	0
4 heures.	6000	75,33	4,33	9,33	3,33	2,66
5 heures.	4800	74	16	8	1,33	0,66
6 heures.	5850	65,33	20,66	7.33	4.66	2

b) RÉSUMÉ DE LA 4e SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Dans la *1re expérience* où l'animal splénectomisé a absorbé un repas avec du *pain* (*500 grammes*) et de l'*eau* (*1 000 grammes*), nous ne trouvons que des variations à peu près nulles. Pas d'hyperleucocytose, ni de polynucléose durant la période digestive.

A la *2e expérience* effectuée avec *1 000 grammes de viande de bœuf crue* et *1 000 grammes d'eau*, nous notons une élévation très notable de la courbe leucocytaire avec un maximum à la 4e heure. A ce moment-là, le nombre total des globules blancs est de 17 400 au lieu de 7 500, chiffre où il était à 9 heures du matin.

L'équilibre leucocytaire est modifié (85 p. 100 de polynucléaires au lieu de 71 p. 100 à 9 heures du matin).

La *3e expérience*, au cours de laquelle l'animal ingère de la *viande de bœuf crue* (*1 000 grammes*) et de l'*eau* (*1 000 grammes*), montre un maximum survenant seulement six heures après le repas. L'équilibre leucocytaire n'est pas rompu.

Au cours de la *4e expérience* où l'animal a reçu *1 500 grammes de lait*, on note un maximum à la 5e heure, se prolongeant jusqu'à la 6e. Le rapport des diverses variétés de globules n'est pas modifié.

Dans la *5e expérience*, avec un repas composé de *pommes de terre* (*1 000 grammes*) et d'*eau* (*1 000 grammes*), nous voyons la courbe leucocytaire s'élever peu à peu jusqu'à la 5e heure, où elle atteint son maximum (16 200 globules blancs au lieu des 9 200 trouvés à la numération du matin).

Pas d'élévation du nombre des polynucléaires.

Avec le repas *riche en graisse* (*350 grammes*) donné durant la *6e expérience*, nous voyons la courbe leucocytaire monter progressivement jusqu'à la 5e heure après le repas.

En somme, légère hyperleucocytose, coïncidant avec une hyperpolynucléose assez marquée (70 p. 100 au lieu de 53 p. 100).

Enfin, au cours de la *7e expérience*, durant laquelle le

chien D a été laissé au *jeûne absolu*, on trouve, comme dans l'expérience faite sur le chien C, une concordance assez remarquable entre le nombre de leucocytes des différentes numérations.

Ils oscillent environ entre 5 000 et 6 000. Le nombre des polynucléaires s'élève un peu ; il atteint 75 p. 100 au lieu de 63 p. 100, chiffre de la numération du matin.

En résumé, de l'étude des différentes expériences de la série D, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° *A jeun*, il n'existe pas de variations leucocytaires, pas de leucocytose horaire ; on constate, au contraire, une concordance entre les chiffres des différentes numérations ;

2° *Pendant la digestion*, on observe une leucocytose digestive nette. Elle est surtout marquée avec la viande crue, la viande cuite, le lait, les pommes de terre, légère avec la graisse, nulle avec le pain ;

3° On ne note pas de variations marquées du nombre des polynucléaires ;

4° En somme, le chien splénectomisé D se conduit à peu près comme le chien normal A.

III. — COMPARAISON DES COURBES LEUCOCYTAIRES ENTRE ELLES SUIVANT LES DIFFÉRENTS ALIMENTS

Ce dernier et court paragraphe n'est que le résumé et l'explication du tracé (fig. 5), dans lequel nous avons cru bon de superposer les courbes leucocytaires obtenues avec chaque aliment chez les différents chiens pour apprécier le plus exactement possible la façon dont chacun d'eux se comporte, et noter les différences qui le séparent de son voisin.

Avec le *pain* nous avons obtenu une hyperleucocytose marquée pour les chiens A et B ; elle a été nulle avec quelques oscillations sans importance pour les chiens C et D.

Avec la *viande de bœuf crue*, nous observons une hyperleucocytose remarquable pour tous les chiens A, B et D, sauf C ; avec cette alimentation, nous voyons apparaître les

nombres les plus élevés de leucocytes, 15 000 pour le chien A, 17 500 pour le chien D, jusqu'à 28 000 pour le chien B. Le maximum a lieu pour les trois chiens A, B, D, à la 4e heure. C'est là le cas le plus net d'hyperleucocytose digestive.

La *viande de bœuf cuite* donne aussi une hyperleucocytose chez les chiens A, B et D; elle n'en produit pas chez le chien C. Mais ici l'hyperleucocytose est bien moins considérable que dans le cas précédent, les maxima sont peu élevés, de plus, ils ne se produisent pas à la même heure.

Avec le *lait*, on obtient une hyperleucocytose assez constante. On peut la rapprocher de celle qui est produite par l'ingestion de viande de bœuf crue, quoiqu'elle soit moins considérable. Le maximum de la courbe leucocytaire a lieu à la 5e heure.

Le chien C lui-même nous fournit une courbe avec hyperleucocytose très légère et à maximum cinq heures après le repas.

L'ingestion de *pommes de terre* produit des variations leucocytaires peu nettes; on note une hyperleucocytose légère pour le chien B, marquée pour le chien D, nulle avec A et C.

Un repas riche en *graisse* nous donne une hyperleucocytose d'une assez faible valeur, mais à laquelle participent tous les animaux en expérience. Les courbes des chiens B, C, D, dessinent une M assez régulière avec deux maxima (le plus élevé des deux se produit à la 5e heure).

Les différentes courbes prises chez les chiens en *état de jeûne* ou maintenus à la *diète hydrique* montrent des variations insignifiantes. Seule, la courbe du chien A, soit à l'état de diète hydrique, soit à l'état de jeûne absolu, montre une hyperleucocytose intense à 2 heures, et cela durant trois expériences successives, comme nous l'avons vu plus haut. Est-ce là de l'hyperleucocytose horaire? Ou bien doit-on rapporter cette augmentation subite des globules blancs à un trouble physiologique ou pathologique inconnu, survenu chez l'animal en expérience? Nous l'ignorons ; cependant il nous semble que le fait de n'avoir obtenu rien de semblable dans les expériences identiques, faites sur les trois

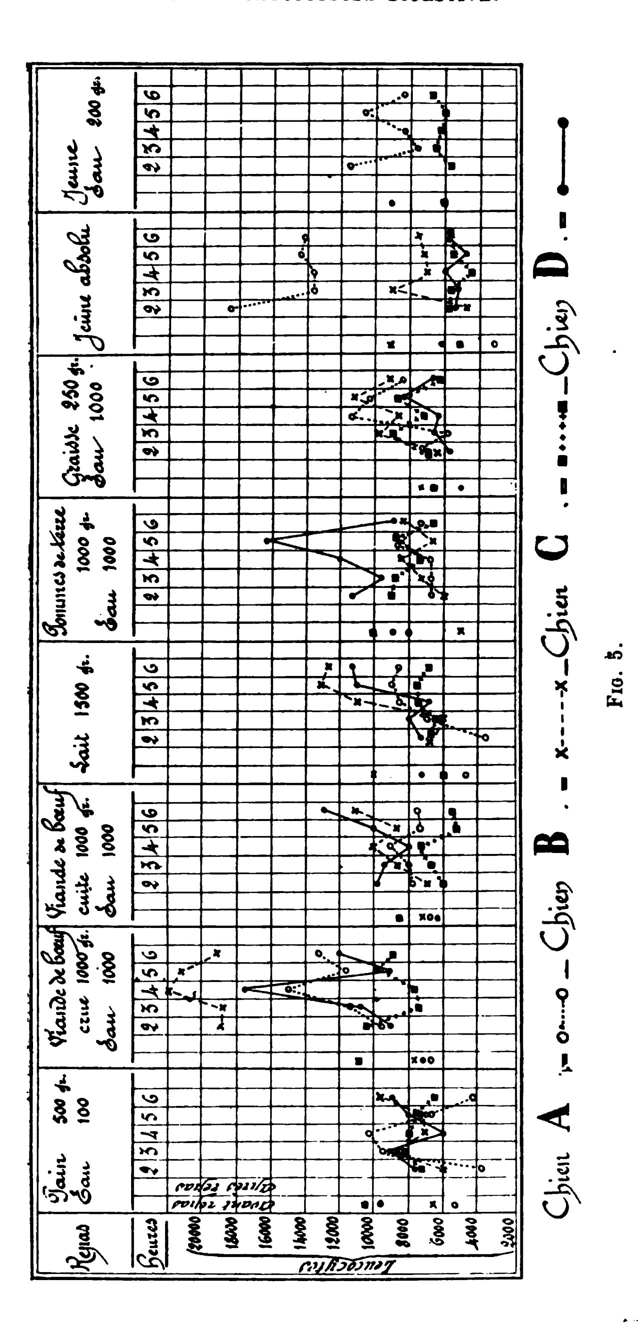

Repas
Heures
Leucocytes
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2300
Avant repas
Après repas
Pain 500 gr.
Eau 100
Viande de Bœuf crue 1000 gr.
Eau 1000
Viande de Bœuf cuite 1000 gr.
Eau 1000
Lait 1500 gr.
Pommes de terre 1000 gr.
Eau 1000
Graisse 250 gr.
Eau 1000
Jeûne absolu
Jeûne
Eau 200 gr.
2 3 4 5 6
Chien A
Chien B
Chien C
Chien D

Fig. 5.

autres chiens, tendrait plutôt à nous faire rejeter l'hypothèse d'une hyperleucocytose horaire.

Constatons, en terminant, que les rapports des diverses variétés de globules sont conservés dans l'ensemble. Ces globules paraissent participer pour une part égale aux variations de la courbe leucocytaire totale.

L'équilibre leucocytaire est en général conservé ou peu modifié.

IV. — CONCLUSIONS

1° Chez le chien sain, soumis à l'abstinence, on n'observe pas, en règle générale, de variations leucocytaires aux heures correspondant aux périodes digestives habituelles.

Cependant, il nous est arrivé de rencontrer sur un animal à jeun une hyperleucocytose indubitable;

2° Au contraire, chez le chien, au cours de la digestion, il existe des variations leucocytaires évidentes, surtout chez certains animaux;

3° Cette hyperleucocytose n'est pas égale après l'ingestion de tous les aliments. On peut ranger ces derniers dans l'ordre décroissant suivant, au point de vue de l'intensité de l'hyperleucocytose qu'ils déterminent : viande de bœuf crue, graisse, lait, viande de bœuf cuite;

4° La leucocytose n'atteint pas nécessairement le même degré chez tous les animaux avec le même aliment;

5° Pendant l'hyperleucocytose digestive, les rapports des diverses variétés de leucocytes sont peu modifiés;

6° La splénectomie ancienne, datant de trois mois, n'a pas paru influencer la leucocytose digestive, et les courbes leucocytaires du chien splénectomisé, obtenues pendant la digestion ou à l'état de jeûne, ne diffèrent pas de celles des chiens normaux.

IV

SUR UN CAS
DE THROMBOSE NÉOPLASIQUE DU CŒUR DROIT

PAR

Charles AUBERTIN

Les cellules néoplasiques. quand elles sont entraînées dans le courant sanguin, déterminent fréquemment au niveau des vaisseaux veineux des thromboses oblitérantes. Malgré l'opinion courante actuellement, qui tend à considérer comme d'origine constamment infectieuse la phlegmatia des cancéreux, nous ne mettons pas en doute l'existence de cette véritable *thrombose cancéreuse spécifique*. Il en existe des observations indiscutables où la cellule néoplasique a été rencontrée au centre même du thrombus oblitérant[1].

Si l'existence de la thrombose veineuse cancéreuse est actuellement bien établie, quoique insuffisamment connue, il n'en est pas de même de la thrombose néoplasique du cœur qui est d'une exceptionnelle rareté[2]. C'est pourquoinous croyons utile de publier l'observation suivante, recueillie dans le service de notre maître, M. Vaquez, où, par l'étude

1. MÉNÉTRIER et GAUCKLER, *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 31 oct. 1902.

2. Nous connaissons plusieurs observations de thrombose néoplasique de la veine cave se prolongeant jusque dans l'oreillette et même jusque dans le ventricule. Mais nous n'avons trouvé que deux cas de thrombose néoplasique *isolée* du cœur. Ce sont ceux de KANTHACK (*Journ. of Path. and Bacteriol.*, janvier 1898), et de WARTHIN (*New-York Med. Journ.*, 24 juin 1899).

d'une thrombose cardiaque cancéreuse, nous avons pu saisir sur le fait le passage dans le cœur droit de cellules néoplasiques qui, venues d'un cancer lymphatique du médiastin, allaient coloniser dans le poumon.

Nous serons brefs sur l'histoire clinique de la malade, qui est fort courte et n'éclaire en rien les points sur lesquels nous voulons insister. Il s'agit d'une femme de 56 ans, amenée presque mourante dans le service de M. Vaquez, dans un état d'extrême dyspnée avec cyanose, sans amaigrissement bien marqué, avec un peu d'œdème mais sans signes nets de lésion cardiaque ou rénale. Les signes physiques, matité médiane, souffle rude et cornage, sont ceux d'une tumeur du médiastin : c'est le diagnostic qu'on pose sans pouvoir le préciser davantage : la malade meurt deux jours après son entrée à l'hôpital.

A l'autopsie, on trouve dans la région du hile du poumon trois énormes masses cancéreuses englobant et détruisant l'origine des bronches. Elles sont adhérentes les unes aux autres et forment ensemble une masse plus grosse que les deux poings. Ces tumeurs sont dures et entourées de tissu fibreux : à la coupe, elles offrent un aspect lardacé avec des endroits blanchâtres et une région centrale ramollie et puriforme. L'œsophage, l'aorte, les pneumogastriques sont comprimés par la tumeur.

Le cœur présente des lésions très particulières : à la surface du péricarde courent de gros cordons blanchâtres saillants, noueux, irréguliers, moniliformes, ramifiés, entourant le cœur d'un filet de lymphangite cancéreuse dont les mailles se réunissent vers le sillon auriculo-ventriculaire en deux ou trois énormes troncs dilatés, gros comme le pouce, et qui semblent injectés au suif. Ces troncs vont se jeter directement dans la tumeur du médiastin. La cavité péricardique contient une très petite quantité de liquide séreux, non chyliforme, dont l'examen cytologique n'a pas été fait.

Dans les deux poumons existent des noyaux cancéreux absolument analogues à la tumeur du hile, mais beaucoup plus petits, régulièrement arrondis, blanchâtres, à centre ramolli et puriforme. Ces noyaux sont disséminés en plusieurs points du poumon et sont absolument indépendants les uns des autres. Ils ne sont reliés à la tumeur primitive par aucune traînée lymphangitique. Enfin les plèvres sont saines et ne contiennent pas de liquide.

Il n'existe pas d'autres noyaux secondaires, ni viscéraux, ni ganglionnaires. Le canal thoracique est sain. Aucune lésion notable des viscères abdominaux.

En ouvrant le cœur, on voit que les traînées de lymphangite sous-péricardique sont absolument superficielles et que le myocarde est intact. Il n'existe pas de lymphangite sous-endocardique ni de lésions

de l'endocarde. *Mais, dans la cavité du ventricule droit, au niveau de sa région moyenne, entre deux piliers charnus, existe un caillot, plus gros qu'une noisette, adhérent à l'endocarde et d'une teinte blanc grisâtre, entouré d'une zone rouge.*

Rien dans l'oreillette ni l'artère pulmonaire. Rien dans les cavités gauches du cœur.

Examen histologique. — La tumeur, d'aspect sarcomateux, est composée de cellules rondes, volumineuses, juxtaposées, sans ordination spéciale, et d'un stroma fibreux non alvéolaire.

Ces cellules, étudiées à l'aide des frottis et des coupes, sont rondes, composées d'un gros noyau régulier remplissant presque toute la cellule, et d'un protoplasma peu abondant, sans réactions colorantes spéciales. Ce noyau contient un riche réseau chromatique à mailles assez irrégulières, renfermant parfois un nucléole peu volumineux; il n'y a pas de figures de karyokinèse. Ces cellules ont de 10 à 25 μ de diamètre; un petit nombre d'entre elles sont plus volumineuses encore, mais elles ne méritent pas le nom de mégacaryocytes, car elles ne diffèrent des autres cellules que par leurs dimensions. Plus les cellules sont volumineuses, plus leur noyau est pauvre en chromatine, ou du moins est à mailles lâches et irrégulières. De plus, on aperçoit en assez grand nombre, dans la tumeur, des cellules beaucoup plus petites (6 à 7 μ) à protoplasma très peu abondant, à noyau extrêmement riche en chromatine, ayant tous les caractères du lymphocyte ganglionnaire. La tumeur contient tous les intermédiaires entre la cellule sarcomateuse énorme à noyau clair et ce lymphocyte petit, à noyau très coloré. Enfin quelques-unes des cellules néoplasiques semblent contenir dans leur corps protoplasmique des débris nucléaires ou même des lymphocytes entiers. Il n'y a dans la tumeur ni polynucléaires, ni éosinophiles, ni myélocytes.

Il existe en certains points des zones dégénérées où les cellules, encore reconnaissables par leur forme, se teintent d'une façon massive par l'éosine sans que le noyau soit colorable.

Le stroma est irrégulier, composé de tissu fibreux adulte, formant de grandes travées irrégulières analogues à celles de la rate, et ne formant nulle part de charpente alvéolaire. Il est plus ou moins infiltré de particules de charbon.

Des néo-vaisseaux dilatés parcourent irrégulièrement la tumeur, soit dans le stroma, soit entre les cellules elles-mêmes : mais leur paroi n'est pas formée par ces cellules : chaque vaisseau possède un endothélium très net.

La tumeur contient des débris très reconnaissables de cartilages bronchiques. Aucune formation qui rappelle le corpuscule de Hassall.

En somme, tumeur du type sarcomateux, formée d'une cellule dérivant manifestement du lymphocyte ganglionnaire qu'on retrouve d'ailleurs au milieu des cellules atypiques.

Les *noyaux secondaires du poumon* ont exactement la même structure cellulaire et se distinguent même assez difficilement de la tumeur primitive, sauf peut-être par leur stroma qui est plus abondant. C'est un stroma fibreux très dense parcouru par des néo-vaisseaux dilatés comme dans toute sclérose pulmonaire. Néanmoins, il n'y a plus d'alvéoles reconnaissables : on trouve dans une coupe un débris de petite bronche, avec épithélium devenu cubique, presque plat, mais néanmoins très reconnaissable; il y a moins d'anthracose que dans la tumeur primitive.

Notons enfin que nous avons trouvé une branche assez volumineuse de l'artère pulmonaire contenant du sang mêlé à des cellules néoplasiques.

Les coupes du *cœur* portant au niveau des traînées de lymphangite sous-péricardique montrent les vaisseaux lymphatiques énormément dilatés et bourrés de cellules néoplasiques; on n'y voit pas de leucocytes (du moins pas de polynucléaires), pas de fibrine, pas de globules rouges. Les cellules y sont seules, sans vaisseaux ni tissu fibreux.

La paroi endothéliale des vaisseaux lymphatiques est généralement bien conservée, mais en certains endroits, on voit des traînées de cellules néoplasiques s'enfoncer dans le myocarde : les unes sont contenues dans un vaisseau lymphatique afférent dilaté; les autres ont rompu les parois vasculaires et ont diffusé irrégulièrement entre les fibres superficielles du myocarde qui sont comprimées et atrophiées. Cet envahissement du myocarde reste d'ailleurs très superficiel; les fibres musculaires sont saines et ne présentent qu'une légère surcharge pigmentaire.

Les vaisseaux sanguins sous-péricardiques sont respectés et ne contiennent aucune cellule néoplasique, mais la graisse sous-péricardique a été, en plusieurs points, envahie par les cellules qui ont rompu les lymphatiques qui les contenaient.

Thrombose du cœur droit. — Au niveau du thrombus blanchâtre contenu dans le ventricule droit, des coupes ont été faites qui comprennent ce thrombus et la paroi du cœur en cette région. Le péricarde y présente les lésions de lymphangite cancéreuse que nous avons décrites plus haut, le myocarde y est normal, l'endocarde y est absolument sain et ne présente aucune lésion de son endothélium ni aucune trace de lymphangite sous-endocardique.

Le thrombus est resté intimement uni à la paroi cardiaque et pénètre exactement dans toutes ses anfractuosités. La majeure partie, la partie centrale, est dégénérée et formée de cellules en voie de nécrose, mal colorées, parsemées de débris nucléaires dont on ne peut dire s'ils sont leucocytaires ou néoplasiques; la partie la plus interne, celle qui baigne dans l'intérieur de la cavité, est formée de globules rouges et de rares globules blancs entourés de fibrine; la partie la plus externe, celle qui adhère à l'endocarde, a conservé sa structure : elle est com-

posée d'un mélange de cellules néoplasiques et de leucocytes. Les premières sont nettement reconnaissables à leurs dimensions et à la forme de leur noyau; les secondes sont d'autant plus faciles à distinguer des premières que ce sont exclusivement des polynucléaires qui en diffèrent et par la forme de leur noyau et par leurs dimensions. D'une manière générale, les cellules néoplasiques sont réunies en amas assez serrés qui sont entourés de polynucléaires. Le tout est compris dans un feutrage de fibrine, peu serré entre les cellules néoplasiques, plus abondant au niveau des leucocytes où il contient quelques globules rouges. Plus en dehors commence la zone dégénérée.

A côté du gros thrombus, dans l'interstice de deux piliers, la coupe a intéressé un petit thrombus isolé, non dégénéré et qui présente en raccourci et comme schématiquement la structure du gros caillot. L'endothélium est absolument intact. Tout près de lui, et formant le centre du thrombus, est un amas de cellules néoplasiques, étroitement serrées les unes contre les autres, formant un bloc assez irrégulier, mais non effrité, entre lesquelles n'existe aucune autre cellule, entre lesquelles même la fibrine ne semble pas avoir pénétré. Immédiatement autour, entourant comme d'une couronne ce fragment néoplasique, sont des leucocytes polynucléaires extrêmement nombreux qui s'en distinguent par leur forme et par leur taille. Quelques-uns, — un très petit nombre, — pénètrent entre les cellules cancéreuses les plus superficielles; toutefois nous n'avons pas vu de cellules néoplasiques englobant des polynucléaires, pas plus que de polynucléaires englobant des cellules néoplasiques. Ces leucocytes, très pressés autour des cellules cancéreuses, s'insinuant entre elles et l'endocarde, sont de moins en moins abondantes à mesure qu'on s'en éloigne et se mêlent peu à peu à des globules rouges; ils sont compris dans un feutrage serré de fibrine. Plus en dehors le caillot est formé uniquement de globules rouges mêlés de quelques leucocytes et entourés d'un abondant réseau de fibrine : c'est un caillot hématique banal.

Donc trois zones : une zone centrale composée uniquement de cellules néoplasiques; une zone moyenne composée de leucocytes polynucléaires qui ont comme englobé les cellules néoplasiques; une zone externe formée de globules rouges et de fibrine. Les deux premières réunies correspondraient au *caillot primitif*, la troisième au *caillot prolongé* des phlébites infectieuses.

Nous nous trouvons donc en présence d'un cancer du médiastin du type ganglionnaire, c'est-à-dire dont les cellules dérivent manifestement des cellules lymphatiques des ganglions, bien que très hypertrophiées et très différentes du lymphocyte initial, d'un lymphosarcome, ou, plus exactement, d'un lymphadénome atypique. Il ne s'agit pas en

effet d'une tumeur d'origine thymique, étant donné, non seulement l'âge de la malade et l'absence de formations rappelant le corpuscule de Hassall, mais surtout l'infiltration anthracosique de la tumeur, la persistance de débris de cartilage bronchique au milieu du tissu néoplasique, et son siège dans la région du hile.

La tumeur offre tout d'abord cette particularité de s'être propagée au péricarde par voie lymphatique *rétrograde*.

Par suite du développement de la tumeur, les voies lymphatiques des ganglions atteints ont été obstruées, et il s'est produit, tout d'abord, ce phénomène qui se voit assez fréquemment dans les tumeurs ganglionnaires et que nous avons observé cliniquement dans un cas de lymphadénie : la stase lymphatique et la rétrodilatation dans les voies afférentes du ganglion atteint, Puis, au fur et à mesure que les cellules néoplasiques se multipliaient, elles ont remonté le long de ces vaisseaux lymphatiques déjà dilatés par la stase et où il n'existait aucun courant capable de s'opposer à leur envahissement : d'où la dilatation énorme de ces gros cordons blanchâtres sous-péricardiques. Par endroits même, les parois des vaisseaux lymphatiques ont cédé et les cellules néoplasiques commencent à s'infiltrer entre les couches superficielles du myocarde[1].

Quant à l'envahissement du poumon, il s'est fait par un mécanisme tout différent. Ici les noyaux ne se sont point développés par voie lymphatique rétrograde, car ils ne sont réliés à la tumeur primitive par aucun vaisseau lymphatique visible, et d'ailleurs il n'existe ni sous la séreuse pleurale ni le long des ramifications bronchiques aucune trace

1. La lymphangite cancéreuse par voie rétrograde est insuffisamment décrite par les auteurs et n'est guère connue que dans le canal thoracique et ses branches d'origine (ganglion de Troisier, ganglions lombaires, iliaques et inguinaux consécutifs à un cancer de l'estomac). Pourtant elle est loin d'être rare dans les tumeurs ganglionnaires primitives. Exceptionnellement même, des métastases viscérales peuvent se faire par ce mécanisme, comme nous l'avons observé dans le foie, par exemple: mais ici encore, c'est seulement par l'intermédiaire de ganglions atteints secondairement que peut se faire cette métastase. Cf. AUBERTIN, Envahissement néoplasique du foie par voie lymphatique rétrograde (*Soc. Anat.* 23 décembre 1904). A ce propos, M. René MARIE rapportait un cas analogue de lymphangite cancéreuse intra-hépatique rétrograde.

de cette lymphangite cancéreuse si développée au niveau du péricarde. La multiplicité des noyaux, leur forme arrondie, leur indépendance les uns des autres, leur aspect histologique, tout nous montre qu'ils se sont développés par voie sanguine; nous en avons la preuve par la présence de cellules néoplasiques dans les branches de l'artère pulmonaire. Enfin nous en avons une autre preuve, autrement importante et significative : c'est la thrombose cancéreuse trouvée dans les cavités du cœur droit.

Les veines efférentes des ganglions néoplasiques, tributaires des azygos ou de la veine cave elle-même, ont déversé dans le cœur veineux des cellules cancéreuses en assez grande quantité. Généralement, en pareil cas, ces cellules traversent le cœur droit sans former de thrombus visible à l'œil nu et sont lancées dans la circulation pulmonaire. Ici, sans doute en raison de la proximité de la tumeur et de la rapidité de son évolution, il s'est produit une embolie plus volumineuse formée de cellules cancéreuses qui, au lieu de s'émietter, sont restées agglomérées en un seul amas. Ce bloc, arrêté dans une anfractuosité du ventricule droit, a été immédiatement entouré par des leucocytes polynucléaires, véritables phagocytes. Il s'est produit un caillot primitif formé par les cellules néoplasiques entourées de globules blancs, et ce caillot s'est bientôt entouré d'un caillot secondaire essentiellement formé par des globules rouges et de la fibrine; ainsi s'explique la constitution histologique du thrombus. Nous retrouvons donc ici, comme dans la phlegmatia alba dolens, un caillot primitif leucocytaire et un caillot prolongé cruorique. Mais ici le noyau irritatif n'est pas au niveau de la paroi vasculaire, il siège dans la cavité même du vaisseau.

Toutefois, si l'une de ces embolies a été assez volumineuse pour être arrêtée au niveau du cœur droit, les autres ont pu le traverser sans provoquer de thromboses, et ce sont elles qui ont été dans le poumon reproduire en plusieurs points la tumeur primitive par le processus habituel des métastases pulmonaires.

La thrombose cancéreuse du cœur droit est tout d'abord

une preuve nouvelle du mécanisme de cette dissémination; mais elle est surtout intéressante au point de vue de la pathologie générale des tumeurs, car elle montre que les cellules néoplasiques doivent être considérées comme de véritables corps étrangers vis-à-vis desquels l'organisme se comporte parfois de la même façon qu'avec les agents pathogènes venus de l'extérieur.

V

RECHERCHES SUR LES ÉLIMINATIONS URINAIRES DES ÉPILEPTIQUES PENDANT LE RÉGIME ORDINAIRE ET LE RÉGIME DÉCHLORURÉ

(CHLORURE DE SODIUM, CRYOSCOPIE)

PAR

Roger VOISIN et **Louis KRANTZ**

Ancien interne des hôpitaux — Interne des hôpitaux

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DU D[r] JULES VOISIN A LA SALPÊTRIÈRE)

Depuis que les recherches de M. Bouchard et de ses élèves ont montré toute l'importance pathogénique que peut avoir l'étude de l'urine, nombreux sont les auteurs qui se sont occupés de cette question au cours de l'épilepsie : mais leurs résultats ne coïncident pas toujours; ils sont même parfois complètement opposés, de sorte que la formule urologique de cette affection n'est pas encore complètement établie.

Nous venons apporter à notre tour une contribution à l'étude de cette question.

Pour apprécier les éliminations urinaires de nos malades nous nous sommes servis de la méthode cryoscopique telle que l'ont instituée MM. Claude et Balthazard[1] : cette méthode nous renseigne à la fois sur la quantité et sur la qualité des substances éliminées; sur la quantité, par la connaissance

1. CLAUDE et BALTHAZARD, La cryoscopie des urines (*Actualité Médicale*, Baillière, 1901).

du rapport $\frac{\Delta V}{P}$ (Δ étant le point cryoscopique de l'urine, V le volume de l'urine excrétée en 24 heures, P le poids du sujet), représentant le *total des molécules excrétées* en 24 heures; sur la qualité, puisqu'en retranchant du chiffre précédent le nombre des molécules chlorurées excrétées, l'on obtient le nombre des *molécules élaborées* : $\frac{\delta V}{P}$. Le rapport de ces deux valeurs ou $\frac{\Delta}{\delta}$ nous donne d'autre part le *taux des échanges moléculaires*. Enfin le dosage du *chlorure de sodium* nous renseigne sur l'élimination totale de ce corps en 24 heures. Les travaux de MM. Achard, Lœper et Laubry[1] ont montré l'importance de la connaissance de ce dernier fait dans l'appréciation des phénomènes de rétention et de crise, résultant du mécanisme régulateur de la composition du sang.

Ces deux procédés, dosage du chlorure de sodium et cryoscopie, apportent des renseignements importants dont on n'avait pas encore fait état dans l'étude des éliminations urinaires chez les épileptiques.

Mais pour que les résultats obtenus par ces procédés aient toute leur valeur, il faut opérer sur la totalité des urines de 24 heures, et sur des sujets suivant un régime constant.

Aussi avons-nous eu soin de choisir nos épileptiques parmi des malades ne perdant pas d'urine au moment de leurs crises, et suffisamment surveillées pour que toute perte de ce genre puisse être considérée comme exceptionnelle.

Quant au régime, il fut à peu près constant pour chaque malade; c'était le régime ordinaire de l'hospice, qui varie fort peu d'un jour à l'autre. Il se compose de 120 grammes de bœuf assaisonné ou poisson, de 220 grammes de légumes frais ou 200 grammes de légumes secs, ou 330 grammes de

1. ACHARD, *Nouveaux procédés d'exploration*, 2e édition; — LŒPER, Mécanisme régulateur de la composition du sang (*Thèse*, Paris, 1903); — LAUBRY, Étude et interprétation de quelques phénomènes critiques morbides (*Thèse*, Paris, 1903).

pommes de terre frites ou à l'huile, de $0^{lit},50$ de soupe ou 300 grammes de panade; comme dessert, de 40 grammes de fromage ou confiture, ou de 200 grammes de fruits. Enfin chaque enfant reçoit 480 grammes de pain, $0^{lit},12$ de vin ou $0^{lit},25$ de lait, et chaque adulte 570 grammes de pain, $0^{lit},16$ de vin ou $0^{lit},25$ de lait.

Dans ce régime à peu près constant par conséquent quant au taux de la ration alimentaire, nous avons fait varier un facteur : le chlorure de sodium. Tantôt nos malades mangeaient salé normalement, la dose de chlorure de sodium ingérée n'étant pas pesée; tantôt elles prenaient des aliments dans lesquels on supprimait toute dose de chlorure de sodium supplémentaire : aliments non salés, pain sans sel; tantôt enfin elles absorbaient une quantité pesée de chlorure de sodium : 10 grammes, que l'on ajoutait à leur régime déchloruré.

Ces recherches ont porté sur 5 malades épileptiques et comparativement sur 4 idiotes simples, non épileptiques.

Trois épileptiques et une idiote simple ont été suivies pendant plusieurs semaines :

Ch..., 26 ans, épileptique à rares crises (une par mois en moyenne), a été suivie pendant 2 mois 1/2, du 31 mai au 15 août.

Ba..., 40 ans, épileptique à vertiges et accès plus fréquents (la moyenne de l'année précédente donne par mois 8,5 accès ou vertiges), pendant 3 mois 1/2, du 31 mai au 13 septembre.

Hug..., 18 ans, grande épileptique (17 accès par mois pendant les 12 mois précédents), du 19 août au 24 décembre.

Enfin Roch..., 18 ans, débile arriérée simple non épileptique, pendant 1 mois 1/2, du 21 août au 4 octobre.

Les autres sujets (2 épileptiques, 3 idiotes simples) n'ont été suivies que pendant 8 jours, du 22 au 29 octobre.

Cul..., 13 ans; Bl..., 15 ans 1/2; Ken..., 15 ans 1/2, n'ont jamais présenté d'accès épileptiques.

Bas..., 15 ans 1/2, est une épileptique à 3 ou 4 accès par mois.

Nic..., 10 ans, est une épileptique, présentant à peu près tous les mois une série journalière d'accès.

Pour rechercher le *point cryoscopique* des urines, nous utilisions comme milieu réfrigérant le mélange de glace pilée et de sel; le tube

contenant l'urine était plongé dans un tube plus grand rempli d'alcool à 90°. Le thermomètre, vérifié très souvent, était gradué au 50° de degré.

Le dosage du *chlorure de sodium* était pratiqué avec la solution décinormale d'azotate d'argent, que nous avions soin de vérifier avec une solution titrée de chlorure de sodium fondu ; nous avons employé le procédé de la tache pour apprécier la fin de la réaction, et nous faisions la lecture du chiffre de la burette de Mohr, lorsqu'une goutte de l'urine ainsi traitée déterminait, mélangée à une goutte d'une solution de chromate de potasse à 1/10, un précipité brun rouge, un virement net de couleur.

Nos malades épileptiques suivaient un traitement bromuré que nous avons fait cesser lors de nos recherches urinaires pendant quelque temps. C'est ainsi que Ch... et Ba... ne prirent pas leurs 2 grammes de bromure de potassium quotidiens du 31 mai au 12 juillet, ni Hug... du 16 octobre au 9 novembre.

La prise de ce médicament pouvait fausser nos résultats ; il était à craindre que par lui-même, par son action sur le rein, le système nerveux, ou les échanges moléculaires, il déterminât des modifications dans les éliminations urinaires ; enfin sa présence dans l'urine apportait des causes d'erreur dans le dosage du chlorure de sodium et par suite dans le calcul de δ. On sait, en effet, que les bromures, comme les chlorures, sont précipités par l'azotate d'argent.

Cette action redoutée du bromure sur l'ensemble des éliminations urinaires n'existe pas : en effet, les chiffres représentant les moyennes des éliminations urinaires, totales ou élaborées, ne présentent, on peut dire, pas de modifications, que le malade absorbe ou non du bromure de potassium.

C'est ce que montrent les tableaux suivants :

		Sans KBr.	Avec KBr.
Barb... régime ordinaire	$\Delta V/P$	2563	2407
	$\delta V/P$	1156	1057
	Δ/δ	2,36	2,30
Barb... régime avec 10 gr. de NaCl. . .	$\Delta V/P$	2719	2636
	$\delta V/P$	1299	1290
	Δ/δ	2,13	2,06
Cha... régime ordinaire.	$\Delta V/P$	2923	2493
	$\delta V/P$	1237	1123
	Δ/δ	2,39	2,30

		Sans KBr	Avec KBr.
Hug... régime sans sel	$\Delta V/P$	1820	1935
	$\delta V/P$	1335	1350
	Δ/δ	1,36	1,43

Quant à la cause d'erreur due à la précipitation du bromure par l'azotate d'argent, elle est réelle mais minime.

La séparation chimique, dans les résultats, de ce qui revient au brome et au chlore est si délicate que nous ne l'avons pas poursuivie, mais elle est inutile, ainsi que nous allons tâcher de le démontrer.

La solution décinormale, dont nous nous sommes servis pour faire les dosages de chlorure, est ainsi composée que « 1 centimètre cube de la solution contient 0gr,17 d'azotate d'argent » (170 étant le poids moléculaire de l'azotate d'argent). Comme une molécule d'azotate d'argent (170) sature une molécule de chlorure de sodium (58,5) ou une molécule de bromure de potassium (119), 1 centimètre cube de la solution saturera soit 0gr,585 de NaCl, soit 1gr,19 de bromure de potassium; or ce dernier chiffre peut être considéré comme le double du poids correspondant de chlorure, par conséquent une quantité donnée d'azotate d'argent saturera en poids deux fois plus de bromure que de chlorure.

1° Dans notre urine, l'azotate d'argent que l'on y ajoute précipite à la fois le chlorure et le bromure; si nous multiplions par 0,585 le nombre de centimètres cubes de la solution qui précipite le mélange; nous trouverons un poids de chlorure plus fort que le poids réel, mais le dépassant justement du nombre x de divisions de la solution qui ont servi à saturer le bromure, $x \times 0,585$. Ce poids est égal à la moitié du poids réel de bromure, puisqu'il fallait pour avoir le poids de KBr multiplier ce x par 1,19 et non pas 0,585. Par conséquent, si on appelle X la quantité de bromure qui se trouve dans l'urine, pour avoir le poids réel de NaCl, il faut retrancher du chiffre obtenu un chiffre égal à $\frac{X}{2}$.

Par conséquent :

$$\text{Le poids de NaCl calculé} = \text{le poids de NaCl réel} + \frac{\text{le poids de KBr}}{2}.$$

La quantité de bromure ingérée par nos malades étant très faible, 2 grammes, en admettant qu'elles excrètent entièrement ces 2 grammes, le chiffre à retrancher au poids calculé pour 24 heures serait égal à $\frac{2}{2}$, soit 1 gramme; par conséquent, les chiffres de NaCl par 24 heures calculés sans s'occuper du bromure contenu dans l'urine sont exacts à 1 gramme près.

2° Cette cause d'erreur, faible pour le dosage du NaCl en 24 heures,

est presque nulle pour le calcul du δ. C'est ce qui nous reste à démontrer.

Pour obtenir δ, il faut appliquer la formule :

$$\delta = \Delta - 60{,}5 \times \text{NaCl p. } 100.$$

Or, le chiffre *calculé* de NaCl p. 100 est égal, comme nous venons de le voir, à $p + \frac{X}{2}$, p étant le poids *réel* de NaCl p. 100, X le poids du bromure de potassium p. 100 contenu dans l'urine.

Si dans la formule précédente nous remplaçons la valeur calculée de NaCl p. 100 par la valeur que représente ce nombre, nous aurons :

$$(1)\ \delta \text{ calculé} = \Delta - 60{,}5\left(p + \frac{X}{2}\right)$$

Notre δ est donc trop faible d'une quantité égale à $\frac{60{,}5\ X}{2}$.

D'autre part, pour avoir vraiment δ, c'est-à-dire le point cryoscopique des substances élaborées, il nous faudrait retrancher de Δ non seulement le point cryoscopique correspondant au chlorure de sodium p. 100 de l'urine, soit $60{,}5\,p$, mais aussi le point cryoscopique correspondant au bromure p. 100, soit $X \times n$, n représentant le point cryoscopique d'une solution de 1 gramme de KBr dans 100 grammes d'eau distillée.

$$\textit{vrai}\ \delta = \Delta - 60{,}5\,p - X\,n.$$

Or, les lois de Raoult nous apprennent que l'abaissement du point cryoscopique d'une solution ne dépend pas du poids des substances qui y sont dissoutes, mais du nombre de leurs molécules. Le bromure de potassium ayant un poids moléculaire double de celui du chlorure de sodium, à poids égal de matière dissoute, une solution de bromure de potassium contient deux fois moins de molécules qu'une solution de chlorure de sodium, et a par conséquent un point cryoscopique moitié moins élevé. Nous en conclurons qu'une solution de 1 gramme de KBr dans 100 grammes d'eau distillée a un point cryoscopique moitié moindre que celle de 1 gramme de NaCl, et comme cette dernière a comme point cryoscopique 60,5, la solution de 1 gramme de KBr p. 100 aura pour point cryoscopique $\frac{60{,}5}{2}$; donc $n = \frac{60{,}5}{2}$. (La recherche directe du point cryoscopique d'une telle solution nous a donné — 0,30.)

Remplaçons dans la formule n par sa valeur, nous avons :

$$(2)\ \textit{vrai}\ \delta = \Delta - 60{,}5\,p - \frac{60{,}5\ X}{2}.$$

En comparant cette formule (2) avec la formule (1), nous voyons par conséquent que le δ calculé, sans s'occuper du bromure, est égal au δ réel ; et qu'ainsi la présence de ce bromure ne modifie en rien les valeurs des substances élaborées calculées sans s'occuper de sa présence.

Puisque le régime de nos sujets était constant, et que nous venons de montrer que la prise du bromure de potassium ne modifiait pas notablement les résultats obtenus, nous étions à même, par ces méthodes (dosage du chlorure de sodium, cryoscopie), d'avoir des renseignements sur la manière dont les épileptiques éliminaient les produits de désassimilation : c'est ce que nous donne l'étude comparative des éliminations *journalières;* mais comme, d'autre part, à certains moments, nous avons modifié la teneur en chlorure de sodium du régime de nos sujets, nous pouvions également être renseignés sur les modifications qu'entraîne dans les éliminations urinaires la teneur plus ou moins élevée en chlorure de sodium des aliments, c'est ce que nous fournit l'étude des *moyennes* des diverses valeurs des éliminations obtenues pendant ces périodes à taux chloruré variable. Les variations journalières qui pouvaient résulter des accès ou des séries d'accès ne peuvent, en effet, qu'être passagères, elles n'influent pas sur la moyenne d'une période suffisamment longue, d'autant plus que l'on constate des accès épileptiques pendant tous les régimes.

Enfin, ces études ont toujours été faites parallèlement chez des sujets épileptiques et des sujets non épileptiques, pour pouvoir, dans nos résultats, séparer, s'il y a lieu, ceux propres à l'épilepsie.

I. — MODIFICATIONS DES ÉLIMINATIONS URINAIRES SOUS L'INFLUENCE DU SEL DANS LES ALIMENTS

Les modifications qu'apporte aux éliminations urinaires, chez l'homme sain, la proportion plus ou moins considérable du chlorure de sodium de l'alimentation n'ont pas encore fait l'objet d'un travail d'ensemble.

Pour étudier cette question, les auteurs ont surtout utilisé la méthode du dosage de l'urée, qui donne, comme l'on sait, des résultats variables suivant la technique employée; les uns se sont occupés des effets de l'injection, les autres de ceux de l'ingestion de ce corps.

Nous citerons par ordre chronologique les principaux travaux.

Rabuteau, Voit constatent que l'injection d'une grande quantité de chlorure de sodium détermine une augmentation de l'urée sécrétée (*Thèse* de Laufer)[1].

A doses moyennes, d'après Gabriel et Dapper[2], le sel ne produit presque aucun effet sur les échanges organiques, chez les sujets sains.

Siegen[3] signale que si on additionne l'alimentation d'un sujet sain d'une certaine quantité de chlorure de sodium, l'excrétion des éléments achlorés et principalement de l'urée est un peu augmentée, mais que cette augmentation n'est réellement notable que chez les animaux en inanition.

MM. Claude et Mauté[4] écrivent : « L'ingestion de 10 grammes de NaCl chez les individus normaux amène une légère augmentation du volume des urines. Cette diurèse favorise-t-elle l'excrétion des substances achlorées, des déchets de la nutrition? Si on apprécie le taux de ces substances par la valeur $\frac{\delta V}{P}$, due à l'analyse cryoscopique, ou par l'analyse chimique, on voit que cette élimination n'est guère modifiée en moyenne, en ce qui concerne tout au moins les substances azotées; car on sait que l'introduction de chlorures en grande quantité provoque une excrétion plus considérable de phosphate (Moraczensky). »

Plus récemment MM. Claude et M. Villaret[5] montrent que l'introduction de doses élevées de NaCl dans un organisme insuffisamment alimenté, exagère les actes de nutrition, fait qui se traduit par un accroissement considérable des éliminations; M. Claude signale que dans certains cas de néphrite, l'ingestion de chlorure de sodium provoque une augmentation des éliminations, et il se demande s'il s'agit dans ces cas d'une amélioration de l'état du rein ou d'une excitation passagère de l'activité sécrétoire de cet

1. *In* LAUFER, *Thèse* de Paris, 1901.
2. *In* ACHARD, Le rôle du sel en thérapeutique, p. 2.
3. *In* MAUTÉ, La chlorurie alimentaire, *Thèse* de Paris, 1901.
4. CLAUDE et MAUTÉ, La chlorurie alimentaire expérimentale dans les néphrites (*Soc. méd. des hôp.*, 2 mai 1902, p. 425).
5. CLAUDE et M. VILLARET, Les éliminations urinaires sous l'influence du chlorure de sodium chez les animaux en état d'inanition (*Soc. de Biol.*, 30 mai 1904).

organe, « d'autant plus que l'on pourrait aussi penser que l'hyperchloruration a pu modifier la nutrition de l'organisme, activer les phénomènes de désassimilation, et provoquer ainsi une augmentation des éliminations »[1].

Enfin M. Claude[2], expérimentant sur lui-même les effets de la déchloruration, apporte les résultats suivants à la Société médicale des hôpitaux, le 8 juillet 1904 :

« Il résulte, dit-il, de ces expériences que, pendant la période de déchloruration le NaCl de l'organisme continue à s'éliminer tout en diminuant progressivement, l'urée est en quantité inférieure, et l'acide phosphorique tend à augmenter. La cryoscopie indique une diminution globale des éliminations. »

Tels étaient les documents peu nombreux sur cette question du rapport existant entre les chlorures alimentaires et les mutations nutritives, lorsque, dans une note à la Société de Biologie[3], nous apportâmes les premiers résultats de ces recherches, entreprises depuis juin 1904, chez des sujets épileptiques et débiles simples. Nos conclusions étaient que la déchloruration amenait des phénomènes identiques chez les épileptiques et les arriérés non épileptiques : diminution globale des éliminations urinaires, abaissement du taux des échanges moléculaires, augmentation de l'élimination des substances élaborées qui porte sur l'excrétion non pas des phosphates qui diminuent, mais des produits de désassimilation : urée et azote total.

Ce sont ces résultats plus complets et plus détaillés que nous allons maintenant exposer et discuter.

Nous comparerons successivement les moyennes des diverses valeurs des éliminations pendant la déchloruration et le régime à dose connue de chlorure de sodium à celles obtenues pendant le régime ordinaire. Ces valeurs sont le

1. Claude, Sur l'action excito-sécrétoire du chlorure de sodium dans les néphrites (*Soc. méd. des hôp.*, 3 juin 1904, p. 620).

2. Claude, Le chlorure de sodium et les mutations nutritives (*Soc. méd. des hôp.*, 8 juillet 1904, p. 810).

3. Jules Voisin, Roger Voisin et L. Krantz, Modifications de l'élimination urinaire sous l'influence de la déchloruration chez des épileptiques et des débiles arriérés (*C. R. Soc. de Biol.*, 9 nov. 1904, p. 438).

chlorure éliminé en 24 heures, le volume des urines, les diurèses totale et élaborée, enfin les rapports $\frac{\Delta}{\delta}$ et $\frac{\Delta}{NaCl}$.

A. — *Pendant le régime déchloruré.*

1° *Élimination par 24 heures du chlorure de sodium.* — En mettant au régime sans sel nos sujets, qui, depuis un temps suffisamment long, suivaient le régime ordinaire, nous avons vu que la baisse du taux de l'élimination du chlorure de sodium assez brusque, n'était cependant pas immédiate; l'organisme élimine du chlorure de sodium en plus grande quantité qu'il n'en absorbe dans les premiers jours qui suivent la mise à la déchloruration.

Tableau I. — *Chlorures éliminés en 24 heures, les trois premiers jours de la déchloruration.*

	1er jour	2e jour	3e jour
Ba..., épileptique......	8,96	5,55	3,64
Ch..., —	8,19	5,89	2,48
Hug..., — 1°.....	5,86	4,48	5,35
— — 2°.....	11,16	3,27	3,35
Nic..., —	9,42	2,85	2,35
Bast..., —	16,59	8,84	3,38
Bl..., débile simple.....	16,40	7,35	4,10
Ken..., —	15,09	9,40	3,67
Cul..., —	9,26	4,57	1,76
Roch..., —	8,92	2,86	3,97

Ce n'est que le second (Hug..., Nic..., Roch...), plus souvent le 3e jour (Bar..., Bas..., Ken..., Bl..., Cul...) que le taux de chlorures éliminés correspond au taux des chlorures ingérés. C'est ce que montre le tableau ci-dessus (tableau I). Remarquons de plus que cette chute du taux d'élimination des chlorures n'est pas plus rapide chez les non-épileptiques que chez les épileptiques.

Observons enfin que le régime sans sel fut suivi rigoureusement par nos sujets, puisque, en faisant même entrer

en ligne de compte les éliminations plus élevées du 1er ou des 2 premiers jours, nous trouvons. pendant une période de 15 jours, une moyenne d'élimination de NaCl de 2gr,71, 2gr,84, 3gr,91, chez des malades ne prenant pas de bromure, 4gr,59, 3gr,35, 2gr,46 lorsque la déchloruration était appliquée au cours de la bromuration. (Nous ne pratiquons pas sur ces derniers chiffres la correction de 1 gramme, correspondant aux 2 grammes de KBr ingérés, parce qu'il semble, d'après les recherches de Toulouse et Requier [1], que pendant la déchloruration, l'élimination du bromure est moins considérable.)

2° *Volume.* — Le volume des urines, diminué le plus souvent pendant le régime sans sel, fut cependant chez Hug..., lors de la 2e expérience, égal ou légèrement supérieur à celui trouvé pendant le régime ordinaire.

3° *Diurèse moléculaire totale* $\left(\frac{\Delta V}{P}\right)$. — Chez tous nos sujets cette valeur subit pendant la déchloruration une forte diminution.

Chez Ba... $\frac{\Delta V}{P}$ tombe de 2563 à 1931 pour remonter à 2407 pendant le régime ordinaire suivant. Chez Ch... $\frac{\Delta V}{P}$ passe de 2923 à 2183 pour

Moyennes des éliminations de Ba..., épileptique. — Poids 55kg,5.

	14 jours Régime ordinaire sans KBr	14 jours Régime sans sel sans KBr	13 jours Régime à 10 gr. de NaCl sans KBr	35 jours Régime ordinaire avec KBr 2 gr.	26 jours Régime à 10 gr. de NaCl avec KBr 2 gr.
Volume.	1627	1225	1510	1469	1483
NaCl 24 heures. .	13,14	2,71	12,61	11,72	11,76
$\Delta V/P$.	2563	1931	2719	2407	2636
$\delta V/P$.	1156	1551	1299	1057	1290
Δ/δ.	2,36	1,27	2,13	2,30	2,06
Δ/NaCl.	1,10	3,28	1,17	1,14	1,21

1. Toulouse et Requier, Ingestion de chlorure de sodium et élimination de bromure (*Soc. méd. des hôp.*, nov. 1904).

Moyennes des éliminations de Ch..., épileptique. — Poids $47^{kg},5$.

	14 jours Régime ordin. sans KBr	14 jours Régime sans sel sans KBr	9 jours Régime à 10 gr. de NaCl sans KBr	34 jours Régime ordin. KBr 2 gr.
Volume . . .	1 292	830	881	949
NaCl 24 heur.	13,11	2,88	10,76	10,60
$\Delta V/P$	2 923	2 183	2 454	2 493
$\delta V/P$	1 237	1 689	1 010	1 123
Δ/δ	2,39	1,25	2,32	2,30
Δ/NaCl . . .	1,10	3,37	1,05	1,13

Moyennes des éliminations de Hug..., épileptique. — Poids $45^{kg},5$.

	19 août-8 sept. (21 j.) Régime fixe à 10 gr. NaCl KBr 2 gr.	9-23 septemb. (24 j.) Régime sans sel KBr 2 gr.	24 sept.-7 oct. (15 j.) Régime fixe à 10 gr. NaCl KBr 2 gr.	8-26 octobre Régime ordinaire 7 jours KBr 2 gr. 9 jours sans KBr	26 oct.-7 nov. (15 j.) Régime sans sel sans KBr	19-24 novemb. (15 j.) Régime sans sel avec KBr 2 gr.	26 nov.-9 déc. (14 j.) Régime sans sel avec KBr 2 gr.	10-24 décemb. (14 j.) Régime ordinaire KBr 2 gr.
Volume. .	926	876	788	1 213	1 415	1 108	1 025	927
NaCl 24 h.	11,52	4,59	11,80	15,02	3,91	3,35	2,46	11,81
$\Delta V/P$. . .	2 996	1 935	2 568	3 109	1 820	1 568	1 728	2 656
$\delta V/P$. . .	1 444	1 350	1 077	1 139	1 335	1 146	1 412	1 165
Δ/δ. . . .	2,15	1,43	2,38	2,86	1,36	1,38	1,22	2,27
Δ/NaCl. .	1,24	2,09	1,13	1,01	2,68	2,54	3,64	1,10

Moyennes des éliminations de Roch..., débile simple. — Poids $36^{kg},5$.

	3 jours Régime ordin.	10 jours Régime sans sel	20 jours Régime à 10 gr. de sel.	10 jours Régime ordin.
Volume . . .	1 278	1 024	1 297	1 152
NaCl 24 heur.	21,40	3,67	13,08	17,00
$\Delta V/P$	5 153	2 983	4 119	4 068
$\delta V/P$	1 605	2 390	2 031	1 301
Δ/δ.	3,25	1,26	2,10	3,32
Δ/NaCl . . .	0,88	3,44	1,23	0,91

remonter ensuite à 2493. (Ce dernier chiffre est peut-être inférieur au chiffre réel, nous craignons que dans cette dernière période, la malade n'ait perdu quelquefois ses urines.) Chez Hug..., de même nous voyons $\frac{\Delta V}{P}$ passer de 3109 à 1820, chez Roch..., de 5153 à 2983, etc.

La baisse de la valeur se comprend aisément par suite de la moindre quantité de NaCl absorbé, et, par conséquent, éliminé; la courbe de $\frac{\Delta V}{P}$ suit donc celle de l'excrétion du NaCl, et, comme elle, n'atteint la valeur basse qu'elle gardera pendant toute la durée du régime que le second ou le troisième jour.

4° *Diurèse des matières élaborées* $\left(\frac{\delta V}{P}\right)$. Les renseignements que nous a donnés l'étude de cette valeur sont très intéressants; sur les graphiques voici ce que l'on constate : dans tous nos cas la courbe représentant $\frac{\delta V}{P}$ se trouvait, pendant le régime ordinaire, inférieure à la courbe représentant la diurèse totale; au moment de la mise à la déchloruration la ligne de $\frac{\delta V}{P}$ croise celle de $\frac{\Delta V}{P}$, et lui devenant supérieure se maintient telle pendant toute la durée de la déchloruration.

Ce fait aurait pu tenir simplement à la diminution de la diurèse totale, à la baisse de la courbe de cette valeur, sans pour cela que la diurèse des molécules élaborées subisse de modifications; mais il n'en est rien : nous voyons, en effet, que pendant le régime déchloruré la courbe représentant $\frac{\delta V}{P}$ est plus élevée que pendant le régime ordinaire; il y a donc augmentation de la diurèse des molécules élaborées. C'est ce que nous montre la comparaison des moyennes de cette valeur pendant les deux régimes.

Chez Ba... $\frac{\delta V}{P}$ passe de 1156 à 1473. Chez Ch... de 1237 à 1689. Chez Hug... de 1139 à 1335. Chez Roch... de 1605 à 2390.

Il y a donc, pendant la déchloruration, une épuration urinaire meilleure que pendant le régime ordinaire.

Ce fait ne paraît pas avoir frappé les auteurs qui se sont avant nous occupés de recherches cryoscopiques.

Nous avons pourtant constaté le même fait dans plusieurs courbes cryoscopiques rapportées par Mauté[1] dans sa thèse, principalement dans celles qui ont trait aux néphrites peu graves qu'il range dans sa première variété : les valeurs de la diurèse des molécules élaborées sont plus élevées pendant le régime lacté peu chloruré qui suit l'épreuve de la chlorurie alimentaire, que pendant cette épreuve.

De même que pour les autres valeurs, la modification de la diurèse élaborée n'est pas immédiate, ce n'est qu'au bout de 2 ou 3 jours qu'elle est nettement confirmée, quoiqu'elle soit marquée dès le premier jour.

Cette augmentation de la diurèse des molécules élaborées ne dure pas aussi marquée pendant toute la déchloruration : c'est un phénomène transitoire, qui indique une modification profonde des échanges de l'organisme, et qui cesse lorsque l'équilibre organique est obtenu.

Nous voyons en effet qu'après une déchloruration de 14 jours, les 3 derniers jours de cette déchloruration ont une moyenne de $\frac{\delta V}{P}$ plus basse que la moyenne totale, se rapprochant de la moyenne du régime ordinaire.

Ainsi Ch... a comme moyenne des 3 derniers jours 1 298 contre 1 689 pendant la totalité de la déchloruration et 1 237 pendant le régime ordinaire; Bar..., de son côté, a pendant cette même période 1 450 contre 1 551 pendant l'ensemble du régime déchloruré et 1 156 pendant le régime ordinaire. Roch..., par contre, ne fut que 10 jours au régime déchloruré, et cette diminution terminale ne s'était pas encore produite : nous relevons en effet dans les 3 derniers jours 2 844 contre 2 390 comme moyenne générale.

Enfin l'étude des éliminations de Hug... nous donne des renseignements plus importants : cette enfant mise une pre-

1. MAUTÉ, La chlorurie alimentaire expérimentale (*Thèse* de Paris, 1903).

mière fois pendant 14 jours au régime sans sel présente dans les derniers 3 jours de ce régime 1 135 comme chiffre représentant $\frac{\delta V}{P}$ contre 1 350, moyenne de ce régime déchloruré et 1 139 moyenne du régime ordinaire. Elle fut mise ensuite une seconde fois au régime sans sel pendant 1 mois 1/2; les 15 premiers jours la malade excrète 1 335 molécules élaborées, les 15 jours intermédiaires 1 146, chiffre tout à fait analogue à celui que nous constatons pendant le régime ordinaire, à savoir : 1 139, enfin pendant les 15 derniers jours de nouveau 1 412.

L'équilibre organique obtenu au bout de 15 jours et maintenu pendant 15 jours était de nouveau rompu. La dénutrition commençait, ainsi que nous le montraient également les variations du poids de la malade. Nous reviendrons plus tard sur l'interprétation de ces phénomènes. Disons cependant dès maintenant que, pour nous, l'augmentation de la diurèse des molécules élaborées suivant la mise à la déchloruration est un phénomène normal de décharge physiologique, tandis que cette augmentation tardive est un phénomène pathologique correspondant à la période du dégoût de la malade pour le régime et au commencement des phénomènes de désassimilation.

5° $\frac{\Delta}{\delta}$. *Taux des échanges moléculaires.* — Cette valeur chez nos sujets était pendant le régime ordinaire toujours supérieure au chiffre que lui assignait, pour la valeur correspondante de $\frac{\Delta V}{P}$, le tableau de MM. Claude et Balthazard. Il y avait donc *schéma d'insuffisance rénale.*

Pendant le régime déchloruré, au contraire, $\frac{\Delta}{\delta}$ rentrait dans la limite normale que lui assignent ces auteurs; ou même dans certains cas représentait des chiffres si bas avec des valeurs si peu élevées de $\frac{V}{P}$ que l'ensemble donnait le *schéma d'insuffisance cardiaque.*

Ce passage du schéma d'insuffisance rénale au type nor-

mal, cette chute de la courbe $\frac{\Delta}{\delta}$ ne suit pas immédiatement la mise au régime déchloruré, le schéma d'insuffisance rénale ne disparaît pas dès le début de la déchloruration. Cette valeur suit la courbe de l'élimination du chlorure de sodium et c'est tantôt le second (Ba..., Roch..., Hug... 2e fois, tantôt le 3e jour (Ch...) qu'elle devient inférieure à la valeur $\frac{\Delta V}{P}$, une seule fois c'est le 1er jour (Hug..., 1re fois).

Mauté avait insisté dans sa thèse sur ce fait que chez l'individu sain, aussitôt supprimée la chlorurie alimentaire, le type d'insuffisance disparaissait; chez ses sujets, également, l'élimination du NaCl tombait immédiatement. Si les résultats que nous avons trouvés ne sont pas identiques aux siens, c'est probablement que dans ses expériences l'imprégnation de sel de l'organisme était beaucoup moins complète que chez nos sujets.

C'est en effet après une déchloruration d'une huitaine de jours ayant débarrassé l'organisme de tout excès de sel, qu'il donne à ses malades 10 grammes de chlorure de sodium à absorber pendant 3 jours, puis qu'il les remet au régime déchloruré; chez nos sujets, au contraire, c'est un organisme saturé, peut-être même surchargé de chlorure de sodium que l'on met d'emblée au régime déchloruré.

6° $\frac{\Delta}{NaCl}$. — Ce rapport s'élève pendant le régime sans sel, tandis que pendant le régime ordinaire il est égal ou inférieur à 1.

De même que le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$, il dépend en effet du taux des chlorures absorbés; mais ici c'est le dénominateur qui diminue, par conséquent le rapport augmente.

Ces résultats montrent donc que dans l'interprétation des formules cryoscopiques, il faut soigneusement faire entrer en ligne de compte la quantité de chlorure de sodium ingérée par les sujets dont on examine les urines.

MM. Claude et Balthazard avaient bien signalé dès leurs

premiers travaux[1] que « consécutivement à l'absorption de doses de NaCl doubles ou triples de celles qui sont consommées à l'état normal, la quantité de NaCl des urines augmente et la valeur $\frac{\Delta}{\delta}$ atteint des chiffres supérieurs à ceux que l'on observe à l'état normal pour les diverses valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$; » mais, malgré les résultats de Chanoz et Lesieur[2] insistant sur la constatation du schéma d'insuffisance rénale chez des individus normaux mangeant salé, ils sont actuellement d'avis que « dans les conditions d'alimentation habituelle, on ne voit pas le schéma d'insuffisance rénale chez les sujets normaux; toutefois, ajoutent-ils, nous pensons que dans le doute il est préférable de soumettre le sujet au régime lacté (3 litres) et dans ce cas, le schéma d'insuffisance rénale caractérisera à coup sûr une perturbation fonctionnelle des reins; mais encore une fois, dans la pratique, nous avons l'habitude d'observer des individus au régime alimentaire ordinaire et nous n'hésitons pas à déclarer atteints d'insuffisance rénale les sujets non obèses chez qui les examens répétés deux ou trois jours consécutifs indiquent toujours le schéma caractéristique[3] ».

Les résultats que nous apportons montrent, nous semble-t-il, que si le schéma d'insuffisance rénale a toute sa valeur quand le malade est au régime lacté, il n'en est plus de même quand il est au régime ordinaire.

Il est difficile en effet de s'entendre sur les mots « régime alimentaire ordinaire ». La dose de sel absorbée par l'individu tient à beaucoup de causes, et n'est même pas la même chez des individus placés dans les mêmes conditions d'existence comme nos sujets; tandis que Ba..., Ch..., Hug... excrètent 13^{gr},14, 13^{gr},11, 15^{gr},02 de NaCl, Roch... en excrète 17 et 21 grammes.

1. Claude et Balthazard, *Cryoscopie des urines*, p. 31.
2. Chanoz et Lesieur, *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, 1902.
3. Voir Achard, *Nouveaux procédés d'exploration*, 2e édition. J. Laubry, *Thèse*, 1903.
4. Claude et Balthazard, A propos de la cryoscopie des urines (*Journ. de phys. et de pathol. gén.*, janvier 1903).

On admet en tout cas généralement que la moyenne du NaCl dans les urines est de 11gr,60 [1]; par conséquent normalement l'individu absorbe près de 12 grammes de chlorure de sodium. Or, cette dose correspond exactement à la dose de chlorure de sodium que dans l'épreuve dite de la chlorurie alimentaire MM. Claude et Mauté [2] font ingérer à leurs malades. Au moment de cette expérience, les sujets absorbent en effet de 12 à 15 grammes de chlorure de sodium, puisque, en plus des 10 grammes que l'on ajoute à leur alimentation, le lait qu'ils prennent en contient de 3 à 5 grammes.

Nous voyons pourtant dans l'épreuve de la chlorurie alimentaire chez l'individu sain « la valeur $\frac{\Delta}{\delta}$ qui fixe le taux des échanges moléculaires s'élever brusquement, figurant un schéma d'insuffisance rénale artificielle à un degré très accentué (Claude et Mauté) ». On comprend donc que les 12 grammes de NaCl d'une alimentation ordinaire produisent la même courbe d'insuffisance que les 12 grammes de l'épreuve de la chlorurie alimentaire.

Aussi nous semble-t-il que, pour la recherche de cette insuffisance rénale, il y a nécessité à soumettre auparavant pendant une huitaine de jours les malades au régime lacté.

Toutes les moyennes que nous venons de rapporter intéressent des sujets suivis pendant de longs jours; nous avons fait entrer en ligne de compte les valeurs des premiers jours de la déchloruration, valeurs intermédiaires à deux régimes et ne correspondant pas au résultat même du régime déchloruré, mais cette cause d'erreur disparaît dans l'ensemble des jours.

Chez nos sujets suivis seulement pendant 8 jours cette cause d'erreur aurait pu être assez forte; pour l'éviter nous n'avons pas fait entrer dans nos moyennes les valeurs des 2 jours séparant les deux régimes dans le tableau II (p. 227)

1. Achard, *Rôle du sel en pathologie*, 1904.
2. Claude et Mauté, La chlorurie alimentaire expérimentale dans les néphrites (*Soc. méd. des hôp.*, mai 1902).

et nous comparons les moyennes des 3 jours de régime ordinaire, et des 3 derniers jours de régime sans sel.

Les résultats sont identiques à ceux que nous venons d'exposer; dans un seul cas seulement (Ken...) la diurèse des molécules élaborées ne présente pas cette augmentation si particulière.

En résumé, nous avons trouvé, chez les épileptiques aussi bien que chez les non-épileptiques, que la déchloruration amène une diminution de l'élimination du chlorure de sodium, une diminution globale de l'élimination urinaire, un abaissement du taux des échanges moléculaires, qui, modifié par le régime chloruré, est ramené dans les limites ordinaires; et enfin une augmentation de l'excrétion des matières élaborées.

Les premiers résultats découlent naturellement, ainsi que nous venons de le voir, de la moindre absorption de sel; comme il y a moins de sel absorbé, il y en a moins d'excrété; par conséquent, moins de molécules totales éliminées, et enfin, par suite de la diminution du numérateur dans le rapport des molécules totales aux molécules élaborées, abaissement de ce taux des échanges moléculaires.

Quant au dernier résultat, l'augmentation de $\frac{\delta V}{P}$, sa constatation est d'une haute importance et mérite qu'on en discute la nature et la cause.

Une première question en effet se pose : quelles sont les substances achlorées, qui, éliminées plus abondamment, provoquent cette augmentation de la diurèse moléculaire élaborée? Est-ce que ce sont des matériaux minéraux, tels que les phosphates, indice d'une dénutrition rapide, ou ou bien au contraire des substances azotées, que l'on pourrait considérer comme des substances résiduelles?

Pour répondre à cette question nous avons dosé pendant 8 jours consécutifs les phosphates, l'urée, dans quelques cas, l'azote total, en plus des recherches rapportées plus haut sur le chlorure de sodium et la cryoscopie, chez 6 enfants du service : trois épileptiques et 3 idiotes simples;

les trois premiers jours ces enfants étaient au régime ordinaire, les jours suivants au régime déchloruré.

Pour le dosage des *phosphates* en P^2O^5, nous nous sommes servis d'une solution tirée d'azotate d'urane, que nous faisions tomber goutte à goutte dans 50 centimètres cubes d'urine portée à l'ébullition jusqu'à ce qu'une goutte du mélange ajoutée à une goutte d'une solution de ferro-cyanure de potassium donne une couleur chamois nette. Cette réaction était faite en présence de 10 centimètres cubes d'une solution acétique d'acétate de soude (acétate de soude 100 grammes; acide acétique, 100 grammes; eau q. s. p. 1 000).

Le dosage de l'*urée* était pratiqué de la manière suivante. Dans 10 centimètres cubes d'urine, on ajoutait 4 centimètres cubes d'acide phosphotungstique, 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique, après 24 heures on filtrait, on diluait le liquide filtré dans l'eau distillée jusqu'à 100 centimètres cubes, après neutralisation par la soude de la solution; on en prélevait 2 centimètres cubes que l'on décomposait en présence de 2 centimètres cubes de glucose par l'hypobromite de soude dans l'uréomètre d'Yvon sur la cuve à mercure; la lecture du volume d'azote dégagé était lue sur la cuve à eau, la connaissance de la pression atmosphérique et de la température nous donnait la quantité exacte d'azote et par suite le poids d'urée.

Pour l'*azote total*, 10 centimètres cubes d'urine étaient chauffés jusqu'à décoloration complète avec 5 centimètres cubes d'acide sulfurique en présence de 5 centimètres cubes d'une solution d'oxalate neutre de potasse à 30 p. 100. Après dilution à 100 centimètres cubes et neutralisation attentive pour éviter tout dégagement d'azote, on dosait l'azote par l'hypobromite de soude, comme pour l'urée.

Le régime était le même pour les 6 malades.

L'étude de ces résultats, que l'on peut rendre plus apparents (tableau II) en comparant les moyennes des éléments éliminés pendant les 3 jours du régime ordinaire et les 3 derniers jours de régime sans sel, nous montre :

1° Que l'élimination des phosphates est diminuée; cette diminution varie de 0gr,66 (Ken...) à 0gr,9 (Cul...); elle est aussi marquée chez les épileptiques (Bar... 0gr,15, Nic... 0gr,18, Hug... 0gr,17) que chez les non-épileptiques (Ken..., Cul..., Bl... 0gr,40).

2° L'élimination de l'urée est au contraire augmentée dans 5 cas sur les 6; cette augmentation est d'importance variable, 1gr,15; 5gr,49; 5gr,56 chez les 3 épileptiques; elle

Dates	Volume	NaCl 24 h.	P^2O^5 24 h.	Urée 24 h.	AzT 24 h.	ΔV/P	δV/P	Δ/δ	Δ/NaCl
Bast..., épileptique. — Poids 55 kg.									
23 octobr.	1 335	15,45	2,29	35,16	»	3 397	1 697	2,00	1,21
24 —	1 750	11,05	1,63	25,83	»	2 371	1 156	2,05	1,18
25 —	950	16,22	1,30	19,24	»	2 555	771	3,31	0,87
26 —	1 930	16,59	1,65	37,95	»	3 859	2 036	1,89	1,29
27 —	1 350	8,84	1,75	30,78	»	2 503	1 530	1,65	1,55
28 —	1 260	3,38	1,67	30,37	»	2 106	1 734	1,21	3,42
29 —	825	1,93	1,28	34,36	»	1 800	1 587	1,13	5,12
30 —	1 235	2,64	1,82	18,94	»	1 975	1 685	1,17	4,19
Nic..., épileptique. — 23kg,5.									
23 octobr.	1 050	15,39	1,32	18,13	»	6 299	2 285	2,75	0,95
24 —	840	13,26	1,20	16,64	»	5 503	2 049	2,63	0,98
25 —	850	13,00	0,90	13,74	34,00	5 136	1 788	2,87	0,92
26 —	960	9,42	1,03	»	»	5 310	3 292	1,61	1,32
27 —	400	2,85	0,62	16,65	29,95	2 723	1 989	1,36	2,25
28 —	875	2,35	1,44	19,18	»	3 425	2 819	1,21	3,53
29 —	920	2,20	1,02	23,19	34,38	3 131	2 577	1,21	3,47
30 —	405	1,23	0,44	22,63	27,60	2 239	1 923	1,16	4,33
Hug..., épileptique. — Poids 48kg,5.									
23 octobr.	1 185	6,63	1,18	»	40,45	2 931	2 067	1,41	2,06
24 —	1 550	18,17	1,42	19,57	35,24	3 290	961	3,42	0,85
25 —	1 750	18,21	1,19	9,43	47,71	3 102	830	3,73	0,82
26 —	2 075	11,16	1,20	14,96	23,59	2 652	1 260	2,10	1,15
27 —	965	3,27	1,17	18,57	26,34	1 591	1 183	1,33	2,35
28 —	1 365	3,35	1,29	17,94	51,22	1 688	1 271	1,32	2,44
29 —	1 500	4,56	1,44	»	»	1 917	1 348	1,42	2,03
30 —	375	1,62	0,63	22,19	»	1 082	880	1,22	3,24
Bl..., non épileptique. — Poids 60 kg.									
23 octobr.	1 730	23,28	2,00	39,79	»	3 517	1 171	3,00	0,91
24 —	1 855	24,72	2,00	30,08	»	3 523	1 031	3,41	0,85
25 —	2 150	24,89	1,69	17,43	»	4 012	1 503	2,66	0,97
26 —	2 600	16,40	1,82	15,44	»	2 600	945	2,74	0,95
27 —	1 165	7,35	1,35	18,47	»	1 552	807	1,91	1,26
28 —	1 850	4,10	1,51	34,04	»	2 219	1 805	1,22	3,24
29 —	740	1,73	0,79	17,87	»	1 011	836	1,20	3,50
30 —	1 620	2,83	2,18	31,96	»	2 160	1 874	1,15	4,57

Dates	Volume	NaCl 24 h.	P^2O^5 24 h.	Urée 24 h.	AzT 24 h.	ΔV/P	δV/P	Δ/δ	Δ/NaCl
Ken..., non épileptique. — Poids 53^{kg},5.									
23 octobr.	1370	21,63	1,75	24,70	30,14	3840	1394	2,75	0,95
24 —	2125	20,86	2,08	18,95	»	3891	1532	2,53	1,00
25 —	2200	26,35	1,89	29,08	30,80	4695	1625	2,83	0,91
26 —	2750	15,09	1,70	16,33	38,50	2467	760	3,24	0,87
27 —	1750	9,40	1,57	29,48	»	2420	1356	1,78	1,37
28 —	1800	3,67	1,35	27,61	»	1883	1468	1,28	2,74
29 —	690	1,53	1,07	30,24	35,88	1366	1193	1,14	4,71
30 —	715	2,25	1,30	32,13	»	1870	1616	1,15	4,44
Cul..., non épileptique. — Poids 27 kg.									
23 octobr.	960	9,99	1,05	16,57	20,27	3839	1404	2,73	0,95
24 —	680	11,21	1,17	17,61	18,27	3695	1135	3,25	0,87
25 —	725	6,52	0,71	7,82	8,35	3117	1628	1,91	1,26
26 —	1200	9,26	0,84	10,70	12,67	3531	1417	2,49	1,01
27 —	850	4,57	0,69	16,84	»	2565	1522	1,68	1,48
28 —	685	1,76	0,76	8,25	17,81	1808	1407	1,28	2,72
29 —	500	1,11	1,06	20,82	31,00	2036	1783	1,14	4,86
30 —	515	1,26	0,84	19,75	25,75	2098	1810	1,15	4,40

est également de 2^{gr},27 ; 5^{gr},75 chez 2 arriérées ; par contre, chez Bl..., non épileptique, il y eut une diminution de 1^{gr},15 ; et pourtant dans ce cas l'augmentation de $\frac{\delta V}{P}$ avait été très nette.

3° La recherche de l'élimination de l'azote total n'a malheureusement, par suite de bris de flacons, pu être faite régulièrement tous les jours chez tous nos malades ; les chiffres que nous apportons montrent cependant qu'il y a également augmentation de l'excrétion de l'azote total ; il semble même que cette augmentation soit plus marquée proportionnellement que celle de l'urée.

Chez Cul..., tous les dosages ont pu être faits, l'augmentation est de 8^{gr},89 ; chez les autres sujets, certains chiffres manquent, il est vrai, l'augmentation est de 5^{gr},41 ; 6^{gr},81 ; 7^{gr},53 ; 10^{gr},10.

TABLEAU II. — *Moyennes des éliminations urinaires de 6 sujets : 3 épileptiques, 3 non épileptiques, pendant 3 jours de régime ordinaire et 3 jours de régime sans sel, avec intervalle de 2 jours de régime sans sel.*

	Bas..., épileptiq.		Hug..., épileptiq.		Nic..., épileptiq.	
	Régime ordinaire	Régime sans sel	Régime ordinaire	Régime sans sel	Régime ordinaire	Régime sans sel
Volume. . . .	1 011	1 395	1 395	1 080	913	733
NaCl 24 heures	14,46	2,39	14,33	3,19	15,31	1,92
$\Delta V/P$.	2 774	1 960	3 107	1 562	5 646	2 931
$\delta V/P$.	1 208	1 668	1 003	1 166	2 040	2 439
Δ/δ.	2,44	1,17	2,85	1,32	2,75	1,19
Δ/NaCl. . . .	1,08	3,24	1,24	2,57	0,95	3,77
P^2O^5 24 heures.	1,74	1,59	1,26	1,09	1,14	0,96
Urée 24 heures.	26,74	27,89	14,50	20,06	16,17	21,66

	Bl...		Cul...		Keu...	
	Régime ordinaire	Régime sans sel	Régime ordinaire	Régime sans sel	Régime ordinaire	Régime sans sel
Volume. . . .	1 911	1 403	788	566	1 898	1 068
NaCl 24 heures	24,29	2,88	9,24	1,34	22,91	2,48
$\Delta V/P$	3 584	1 396	3 550	1 980	4 142	1 706
$\delta V/P$	1 235	1 505	1 289	1 666	1 517	1 425
Δ/δ.	3,02	1,19	2,63	1,19	2,70	1,19
Δ/NaCl	0,91	3,77	1,02	3,99	0,95	3,63
P^2O^5 24 heures.	1,89	1,49	0,97	0,88	1,90	1,24
Urée 24 heures.	29,10	27,95	14,00	16,27	24,24	29,99

Il résulte donc de ces constatations que, chez nos sujets épileptiques ou non épileptiques, la déchloruration a amené un meilleur fonctionnement de la nutrition générale, puisqu'elle a fait augmenter l'excrétion des substances résiduelles, alors que les principes constitutifs, tels que les phosphates, étaient éliminés en moins grande quantité.

Cette augmentation de l'excrétion de l'urée et des produits azotés, il nous semble que les recherches récentes de

M. Achard et de ses élèves sur le mécanisme régulateur de la composition du sang nous permettent d'en donner une explication plausible. Ces auteurs ont montré en effet que la rétention dans les tissus, d'un corps tel que l'urée, rétention soit expérimentale (Achard et Gaillard [1]), soit pathologique (Achard et Paisseau [2]), ne peut se faire que par l'intermédiaire du chlorure de sodium; il faut, démontrent-ils, que les molécules chlorurées viennent servir d'agent régulateur, parce que, par suite de leur petitesse et de leur très grand nombre, elles constituent la substance la plus facilement interchangeable. Le chlorure de sodium a donc ainsi le rôle capital dans les phénomènes d'osmose, et ce rôle de vecteur, démontré pour l'urée, est un rôle plus général intéressant tous les autres corps.

Normalement donc les substances dissoutes, non combinées, ne peuvent exister dans les tissus que grâce à l'existence du chlorure de sodium qui y provoque l'appel du liquide nécessaire pour les dissoudre.

Privé de sel alimentaire, l'organisme, pour ses échanges, mobilise toutes ses molécules chlorurées de réserve; ces molécules de NaCl reprises par le sang y entraînent avec elles et de là au rein qui les élimine, les substances qu'elles conservaient dissoutes dans l'intimité des tissus. Ainsi comprend-on que la déchloruration amène une décharge des déchets de l'organisme, non combinés avec les substances albuminoïdes, telles que l'urée et l'azote total, tandis que le phosphore combiné aux noyaux des cellules se maintient à son taux normal.

Mais bientôt toutes les molécules chlorurées sont mobilisées, les réserves de produits non combinés sont détruites, l'équilibre organique est obtenu, les éliminations urinaires achlorées reviennent au même taux qu'au moment du régime ordinaire. Cet équilibre peut durer probablement plus ou moins longtemps suivant les sujets [3], ainsi que nous

1. Achard et Gaillard, *Soc. de Biol.*, 24 oct. 1903, et *Arch. de méd. expér.*, janvier 1904.

2. Achard et Paisseau, *Semaine médicale*, juillet 1904.

3. Forel (*in* Achard, *Sel en thérapeutique*, p. 12) a signalé à la Société Vaudoise de médecine l'existence d'une communauté de végétariens s'abste-

l'apprend l'étude de leur poids, mais chez la plupart, et Hug... en est un bel exemple, l'équilibre ne tarde pas à se rompre de nouveau : les éliminations achlorées augmentent, en même temps le poids baisse, c'est, croyons-nous, qu'à ce moment intervient un nouveau facteur.

La privation de sel ne tarde pas à provoquer le dégoût des malades, peut-être même, outre ce dégoût, empêche-t-elle une assimilation suffisante des aliments, et l'on voit alors l'individu maigrir rapidement, et parallèlement augmenter la quantité des substances achlorées. Cette augmentation dans ce cas est l'indice d'une dénutrition qui, si on la laissait continuer, pourrait amener ces troubles mentaux si particuliers, que nous avons eu l'occasion de signaler ailleurs [1], troubles mentaux qui relèvent probablement autant de la dénutrition et de l'inanition du sujet, que de la déchloruration, les cellules cérébrales devenant sous l'effet de la déchloruration beaucoup plus sensibles aux toxines sécrétées, si nombreuses, comme on le sait, lors de l'inanition.

Sans insister ici sur les conséquences thérapeutiques de ces constatations, faisons remarquer en terminant que les résultats que nous venons de rapporter ne sont pas identiques à ceux que M. Claude a trouvés dans l'expérience sur lui-même rapportée plus haut. Cet auteur a constaté que la déchloruration avait amené une augmentation d'excrétion des phosphates, tandis que le taux de l'urée était légèrement abaissé. Peut-être cette différence dans les résultats relève-t-elle de l'intervention, dans le cas de M. Claude, du travail intellectuel, d'autant plus que l'auteur avoue lui-même que, par suite du régime alimentaire qu'il suivait, il était obligé à des efforts rendus plus pénibles par une grande fatigue et une certaine diminution de l'aptitude au travail, avec phénomènes dyspeptiques, douleurs lombaires, crampes musculaires.

nant rigoureusement de sel : deux sujets n'ayant pas consommé un grain de sel depuis trois ans se sont maintenus en bonne santé.

1. Jules Voisin, Roger Voisin, Louis Krantz, *Soc. méd. des hôp.*, 16 déc. 1904, p. 1215.

B. — *Pendant un régime fixe constitué par l'addition de 10 grammes de sel à un régime déchloruré.*

Nos 4 sujets (3 épileptiques, 1 non épileptique) ont été mis à ce régime fixe pendant des périodes variant de 9 à 20 jours.

La quantité de *chlorure de sodium* excrétée en 24 heures pendant ce régime fixe, était soit inférieure (Roch..., Hug...) soit à peu près égale (Ba..., Ch...) à la quantité éliminée pendant le régime ordinaire.

Au moment de la mise au régime fixe de 10 grammes de NaCl, qui a suivi 4 fois, sur 6 expériences, un régime déchloruré, nous avons vu progressivement s'élever les valeurs de NaCl excrété, comme nous avions vu, lors du régime sans sel, baisser propressivement le taux du NaCl.

	Régime 10 gr. de sel		
	1er jour	2e jour	3e jour
Roch...	6,79	15,29	
Hug...	4,89	6,86	14,61
Barb...	8,46	11,32	
Ch...	9,50	14,62	

Cette progression existe donc toutes les fois que chez un sujet soumis depuis un temps suffisamment long à un régime à dose fixe de NaCl, on change brusquement le taux du sel ingéré ; dans ces cas, l'élimination n'est pas immédiatement égale à l'ingestion.

Le *volume* de l'urine de nos sujets pendant cette période fut à peu près égal à celui observé pendant le régime ordinaire.

La valeur $\frac{\Delta V}{P}$, inférieure à celle observée pendant le régime ordinaire, lorsque le taux de NaCl du régime était inférieur, lui était égale lorsque le taux de NaCl était le même (Barb..., par exemple, nous donne 2 719 et 2 636 contre 2 763 et 2 407, tandis que chez Roch..., on trouve 4 119 contre 5 153).

La valeur $\frac{\delta V}{P}$ est ordinairement augmentée pendant le

régime à 10 grammes de sel. Chez Ba..., on constate 1 299 et 1 290 contre 1 156 et 1 057 ; chez Ro..., 2 032 contre 1 605 et 1 301. Par contre si chez Hug... nous constatons une première fois 1 444 contre 1 139 et 1 165, une seconde fois nous ne constatons que 1 077.

Quant aux valeurs $\frac{\Delta}{\delta}$, $\frac{\Delta}{NaCl}$, elles diffèrent peu de celles constatées pendant le régime ordinaire, peut-être cependant $\frac{\Delta}{\delta}$ est-il moins élevé, et $\frac{\Delta}{NaCl}$ un peu plus élevé, ces modifications paraissant relever encore ici du taux du NaCl excrété.

Il est difficile de tirer des conclusions de ces résultats sur le fonctionnement de l'économie pendant le régime fixe à 10 grammes de NaCl. Cette augmentation de $\frac{\delta V}{P}$, alors que le taux des chlorures est à peu près le même que dans le régime ordinaire, est peut-être un indice d'un meilleur fonctionnement, et prouverait que l'organisme s'accommode mieux d'une dose toujours identique de sel, que de ces différences souvent considérables que l'on constate dans une alimentation ordinaire.

Ce sont cependant des documents qui peuvent nous donner des renseignements sur le desideratum émis dernièrement par M. Claude, c'est-à-dire sur « la quantité de NaCl, qui, pour chaque sujet, suivant l'état du rein et l'activité de la nutrition, doit être introduite dans une alimentation donnée pour assurer le meilleur fonctionnement de l'économie ».

Il est vrai qu'il nous est difficile d'apprécier à quel moment l'économie fonctionne le mieux ; c'est d'une part l'étude du poids des sujets, d'autre part l'étude des coefficients urinaires qui nous renseignent à ce sujet.

II. — MODIFICATIONS DES ÉLIMINATIONS URINAIRES SOUS L'INFLUENCE DES ACCÈS ÉPILEPTIQUES

Si l'alimentation plus ou moins chlorurée des sujets produit chez les épileptiques comme chez les non-épileptiques

des modifications générales des éliminations urinaires, que nous avons pu apprécier par l'étude des *moyennes* de leurs différentes valeurs, l'accès ou les accès épileptiques déterminent, d'autre part, par eux-mêmes des modifications dans ces éliminations ; c'est l'étude des éliminations *journalières* et des rapports de leurs variations avec les accès épileptiques qui nous renseignera sur leur nature; ce sont ces résultats, résumés ailleurs[1], qu'il nous reste à rapporter et à interpréter.

Plusieurs constatations sont à faire :

1° En premier lieu, il nous faut étudier les éliminations urinaires correspondant au jour où l'épileptique a présenté sa manifestation épileptique (attaque ou vertige).

Nous constatons immédiatement qu'il n'y a aucune constance dans les résultats observés, et que cette inconstance dans les résultats se retrouve chez nos 3 épileptiques.

Le volume de l'urine, l'élimination du chlorure de sodium, des molécules totales, des molécules élaborées, sont représentés par des chiffres tantôt supérieurs, tantôt inférieurs, tantôt égaux à ceux de la moyenne de la période.

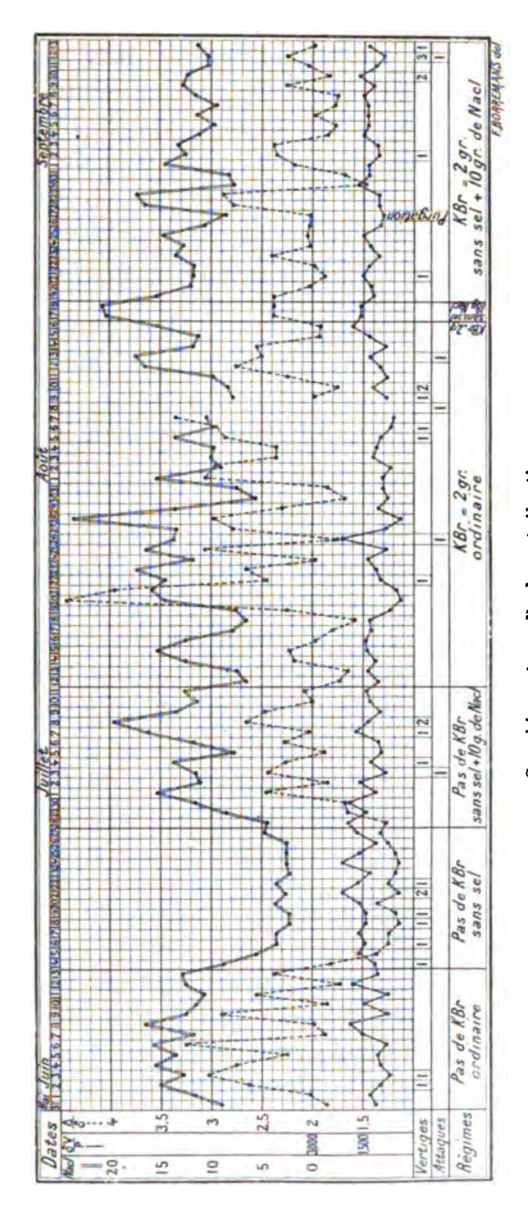
Quant aux rapports $\frac{\Delta}{\delta}$ et $\frac{\Delta}{NaCl}$, leur valeur est variable, en rapport avec la dose de NaCl éliminé le jour de l'attaque.

Les graphiques ci-joints montrent bien ce parallélisme presque absolu entre $\frac{\Delta}{\delta}$ et NaCl.

L'accès épileptique par conséquent, considéré en lui-même comme un tout, ne s'accompagne pas de modifications urinaires constantes.

2° Si nous considérons maintenant les éliminations urinaires journalières dans leur ensemble, nous constatons qu'elles ne sont pas toujours au même taux, qu'elles présentent des variations, bien visibles sur les graphiques ci-joints; et comme nos malades sont au même régime on peut dire qu'elles n'excrètent pas régulièrement leurs déchets alimentaires.

1. JULES VOISIN, ROGER VOISIN, LOUIS KRANTZ, *Soc. de Biol.*, déc. 1904.



Graphique 1. — Barb..., épileptique.

Ces maxima dans les éliminations urinaires n'apparaissent pas toujours le même jour pour chacune d'elles.

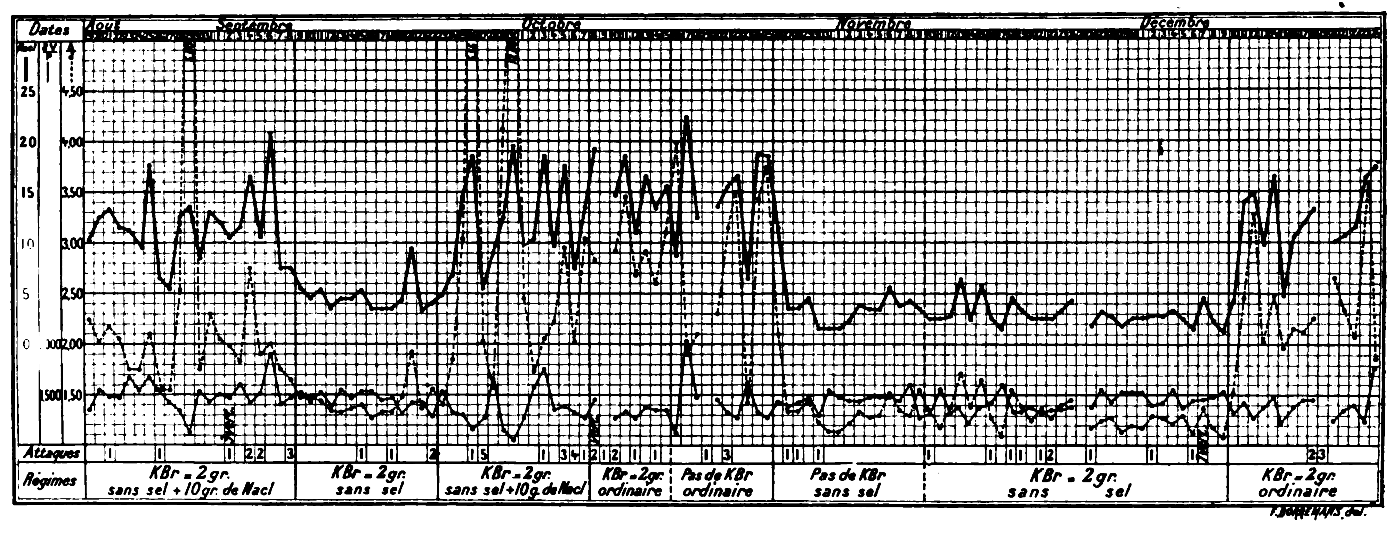
La lecture de la courbe ci-jointe de Ba... nous montre ainsi que les urines de cette malade ont présenté un volume considérable les 4, 6, 13, 22, 27 juin, 4, 7, 8, 15, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29 juillet, etc., que le chlorure de sodium fut excrété en quantité plus considérable les 2, 4, 6, 8 juin, 1, 7, 8, 15, 20, 23, 25 juillet, 1, 12, 13, 28, 29 août, etc., enfin, que la valeur $\frac{\delta V}{P}$ présente des maxima d'élimination les 8, 12, 21, 24, 28, 30 juin, 7, 26 juillet, 16 et 30 août.

Si nous faisons abstraction du volume des urines, car trop de causes (alimentation, boissons) peuvent l'influencer, et que nous considérions seulement les données apportées par l'étude du NaCl et de $\frac{\delta V}{P}$, nous pouvons dire que les éliminations du chlorure et des substances élaborées présentent des maxima pendant des périodes comparables, allant réciproquement du 2 au 12 juin, du 21 juin au 1er juillet, 9 juillet, 15 juillet (mais ce jour-là l'augmentation correspond à l'écart du régime occasionné par la fête nationale), du 21 au 28 juillet, du 12 au 16 août, du 28 août au 1er septembre.

Nous faisons sur la courbe de Hug... les mêmes remarques et nous voyons que chez cette malade, il y eut augmentation de NaCl et de $\frac{\delta V}{P}$ du 23 au 25 août, du 3 au 6 septembre, du 20 au 23 septembre, du 26 au 3 octobre, du 5 au 17 octobre, du 21 au 25 octobre, etc., etc.

3° Enfin si de même que nous venons de considérer la suite des éliminations urinaires journalières, nous considérons la suite des accès (attaques ou vertiges) de nos malades, nous voyons que l'on peut dire que cliniquement, du moins chez deux d'entre elles, Bar... et Hug..., les accès sont rarement isolés mais sont réunis en *séries*, le mot série étant pris dans le sens large que lui donne Jules Voisin[1]; chaque

1. JULES VOISIN, *L'Épilepsie*, Félix Alcan, 1897.



Graphique 2. — Hug..., épileptique.

accès d'une série pouvant être séparé l'un de l'autre par un intervalle plus ou moins long : heures ou même jours, tandis que chaque série est séparée de la précédente par une période beaucoup plus longue.

On peut dire que pour Barb..., ses accès ou vertiges se classent en séries allant du 2-3 juin, 14-22 juin, 3-8 juillet, 20-26 juillet, 5-13 août, 21 août-2 septembre, 10-15 septembre; cette dernière série dépassant de 2 jours la suite de nos recherches urinaires.

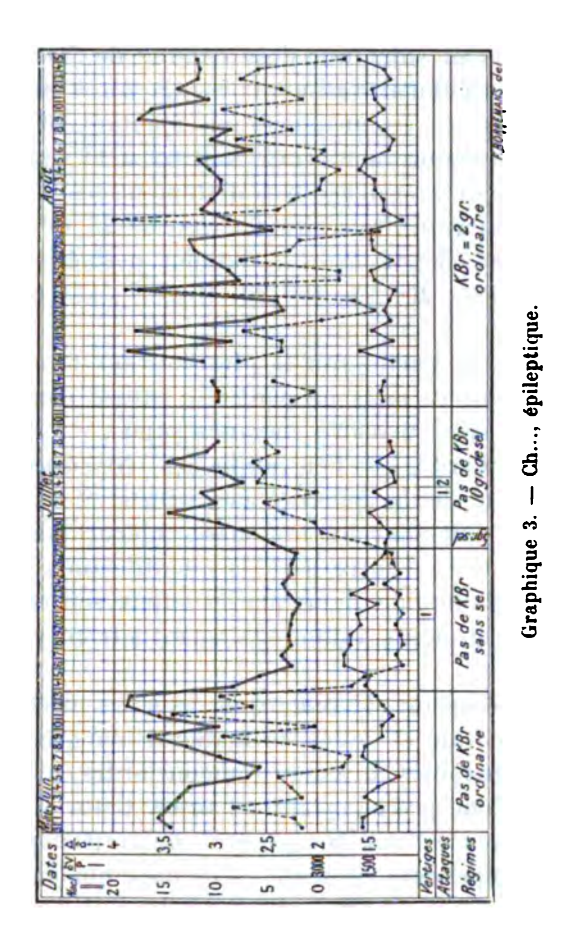
Chez Hug..., on peut de même dire qu'il y eut série du 18-21 août, 26 août-28 septembre, 15-18 septembre, 22 septembre, 26-27 septembre, 3-14 octobre, 19-21 octobre, 27-30 octobre, 10 novembre, 16-22 novembre,. etc

4° En comparant les périodes de décharge urinaire de nos sujets, avec leurs séries d'accès, nous voyons qu'elles correspondent presque entièrement; le fait très net pour Barb... l'est peut-être un peu moins pour Hug... Nous remarquons que les décharges urinaires de chlorure ou surtout de matières élaborées terminent une série d'accès, tandis que avant la série, et pendant la première partie de la série, le taux des éliminations est peu élevé. Nous sommes ainsi peut-être en droit de nous demander si la décharge urinaire constatée ne doit pas être considérée comme caractérisant la fin d'une série, et si nous ne devons pas considérer l'attaque survenant le lendemain ou le surlendemain d'une crise urinaire non pas comme faisant partie de la série qui finit, mais comme le premier accès d'une nouvelle série qui recommence.

L'ensemble des courbes des éliminations de notre troisième épileptique, Ch..., nous montre également des variations très grandes dans les valeurs journalières, mais ces variations sont bien plus nombreuses que les manifestations épileptiques, qu'elle a présentées. Ch... n'a eu en effet pendant tout le temps de notre observation qu'un vertige le 21 juin, puis une attaque le 3 et deux attaques le 4 juillet. Remarquons cependant que ces attaques du mois de juillet, apparues pendant le régime fixe de 10 grammes de sel, furent suivies 2 jours après d'une excrétion de 19 grammes

de NaCl, alors que le 4 juillet, le taux de NaCl excrété n'était que de 7 grammes.

En interprétant ces faits avec les données actuelles, nous pouvons dire qu'il y a rétention des produits avant ou pen-



Graphique 3. — Ch..., épileptique.

dant les séries d'accès, décharge, crise par conséquent après. Ces phénomènes intéressent à la fois le chlorure de sodium et les substances élaborées; la connaissance du δ permettant de réunir sous le nom de substances élaborées les phosphates, les sulfates, l'urée, etc., toutes substances qui ont peut-être séparément une élimination caractéristique, mais

dont l'étude particulière n'est pas nécessaire pour caractériser l'existence d'une crise.

Achard a, en effet, montré, avec Laubry[1], que l'étude du chlorure de sodium suffisait pour permettre d'établir l'existence d'une crise. Cette étude est surtout intéressante lorsque l'on donne au sujet une dose connue de NaCl, c'est-à-dire pendant la chlorurie alimentaire. Chez nos sujets, nous avons pu dans ces circonstances (en ajoutant 10 grammes de NaCl à un régime achloruré, soit 12 à 14 grammes de NaCl par 24 heures), relever très nettement des périodes de rétention de sel avant les séries d'accès : 5^{gr},25, 6^{gr},45, 5^{gr},42 (Hug...), 7^{gr},84, 7^{gr},42 (Barb...) et des périodes de crises après ces séries : 20^{gr},95, 19^{gr},30 (Hug...); 17^{gr},62, 19^{gr},67 (Barb...).

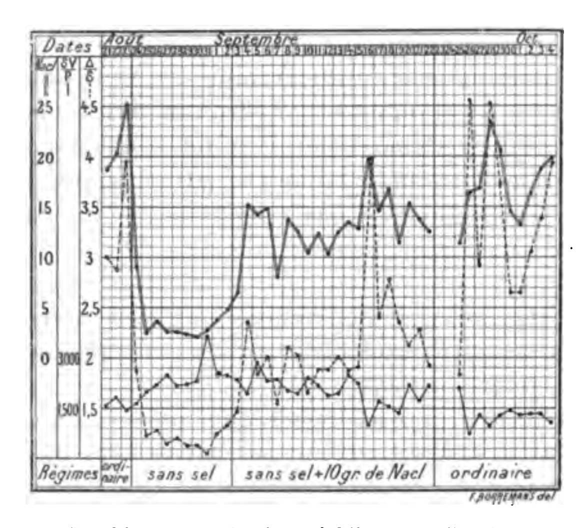
Le volume de l'urine suit le plus souvent la courbe des chlorures éliminés, mais ne peut être utilisé dans l'appréciation de la crise urinaire chez nos sujets. « S'il est vrai, dit en effet Achard[2], que l'élévation des chlorures entraîne l'augmentation de la quantité des urines, il est possible cependant de voir survenir une crise chlorurique sans polyurie véritable »; d'autre part, la quantité plus ou moins considérable de liquide ingéré par les sujets, soit en boisson, soit dans les aliments, influe également sur le volume de l'urine.

Il est intéressant de remarquer que les décharges de chlorure de sodium et celles de matières élaborées n'apparaissent pas toujours, ni dans le même ordre, ni le même jour, tantôt l'une précède, tantôt l'autre. Cette dissociation entre les crises est un fait général qu'avait déjà signalé M. Achard. Cependant, il semble que chez nos sujets, et ce fait est surtout net chez Hug..., ce soit la décharge des matières élaborées qui termine la série, la décharge chlorurée pouvant beaucoup plus souvent que la décharge de $\frac{\delta V}{P}$ apparaître au cours d'une série sans paraître l'influencer.

Il existe probablement un rapport important entre la

1. Achard et Laubry, *Soc. méd. des hôp.*, 20 juin 1902.
2. Achard, *Rôle du sel en pathologie*, 1904.

crise chlorurée et la crise de matières élaborées; dans une certaine mesure, ces crises dépendent l'une de l'autre. Nous avons vu, en effet, que M. Achard a montré qu'il ne pouvait y avoir rétention d'urée sans rétention de NaCl, et d'autre part, il est compréhensible que la rétention du NaCl, en amenant dans l'organisme une hyperhydratation, produise par le fait même de cet apport d'eau une rétention des matières



Graphique 4. — Roch..., débile non épileptique.

élaborées. Mais nous ne pouvons dire quelle est de ces deux rétentions la première en date.

Il nous est également impossible de déterminer le point de départ de cette rétention; se fait-elle primitivement au sein des tissus, ou bien est-ce le rein qui détermine ce phénomène par suite d'actions nerveuses empêchant le bon fonctionnement de ses épithéliums?

Mais il reste un fait certain, c'est que c'est en pleine période de rétention que l'accès épileptique initial d'une série survient et il est probable que son existence même a un rôle adjuvant dans la genèse de la crise urinaire.

Cependant ces phénomènes de rétention et de crise ne sont pas particuliers aux épileptiques ; chez l'enfant arriérée simple, suivie parallèlement à nos épileptiques, nous avons

remarqué également des périodes de décharge survenant par moments sans cause appréciable dans les éliminations urinaires. On voit en effet sur la courbe ci-jointe de Roch... des hautes valeurs de NaCl les 23 août, 16 et 28 septembre, de $\frac{\delta V}{P}$ les 31 août, 5 et 25 septembre; tandis que le volume urinaire dépasse 2 litres les 24 août, 12 au 18 septembre.

Bien plus, pendant la période de chlorurie alimentaire, nous voyons également des éliminations de 7^{gr},98 de NaCl à côté d'éliminations de 20 grammes. Ces résultats nous montrent donc que nous serions trop absolus si nous voulions faire de ces périodes de rétention et de crise des phénomènes relevant toujours d'un état pathologique. Ils y sont peut-être plus fréquents, mais n'en sont point caractéristiques.

Des recherches que nous venons d'exposer, nous pouvons tirer deux sortes de conclusions : les unes pathogéniques, les autres thérapeutiques :

1° Au point de vue pathogénique, nos recherches confirment l'existence dans l'épilepsie de périodes de décharge et de rétention des produits urinaires.

Cette notion était depuis longtemps soutenue par notre maître, Jules Voisin[1]. Cet auteur a en effet de tout temps attiré l'attention de ses élèves sur ces changements dans l'élimination urinaire au cours du mal comitial; il enlevait toute valeur à l'inversion des phosphates[2], signalée par Gilles de la Tourette et Cathelineau[3], mais il montrait avec Péron[4] et Raymond Petit[5], que les crises des épileptiques, hypotoxiques avant et pendant les accès, devenaient hypertoxiques après; il montrait également qu'à cette hypotoxicité correspondait un état saburral très marqué des voies digestives, que l'hypertoxicité s'accompagnait souvent d'al-

1. Jules Voisin, *loc. cit.*
2. Jules Voisin et Oliviero, *Soc. de Biol.*, avril 1892, p. 330.
3. Gilles de la Tourette et Cathelineau, *Progrès médical*, 1890, p. 295, 394, 495.
4. Jules Voisin et Péron, *Arch. de Neurol.*, 1892 et 1893.
5. Jules Voisin et R. Petit, *Arch. de Neurol.*, 1895.

buminurie post-paroxystique[1], et que le bleu de méthylène était retenu pendant la série des accès et éliminé normalement au contraire après les attaques[2]. Aussi, dès 1895, écrivait-il : « D'une part, la simultanéité des troubles digestifs, des manifestations épileptiques, des troubles mentaux, de l'hypotoxicité urinaire ; d'autre part, la disparition de l'état saburral, coïncidant avec le retour à l'état normal des malades et l'apparition de l'hypertoxicité urinaire me paraissent des preuves incontestables de l'hypothèse que je soutiens, c'est-à-dire de l'existence d'un poison *retenu* ou fabriqué par l'organisme et déterminant chez un sujet prédisposé héréditairement des manifestations épileptiques. »

Plus récemment, après les travaux de MM. Achard et Lœper sur la notion de crise, nous trouvons dans la thèse de Laubry l'indication de l'existence probable et vraisemblable dans l'épilepsie de phénomènes de rétention et de crise et de la possibilité d'un cycle urinaire complet.

Nos recherches, basées sur les mêmes données que celles qui ont servi à Laubry, montrent la réalité de cette hypothèse et confirment la vue particulière ouverte par M. Jules Voisin sur la pathogénie de cette affection, et reprise après lui par différents auteurs.

D'après ces données, l'attaque épileptique correspond donc à une période d'intoxication hétérogène ou autogène de l'organisme, agissant sur les cellules nerveuses du cerveau, souvent accompagnée de troubles digestifs ; quand la décharge urinaire a débarrassé l'organisme des produits toxiques, tous ces phénomènes disparaissent.

Les attaques épileptiques ou les vertiges ne peuvent donc pas être considérés comme étant une crise dans le sens propre du mot; ils ne sont pas en effet la terminaison bruyante d'une évolution morbide ; ils sont la conséquence d'une intoxication arrivée à son maximum et non la fin de cette intoxication.

Nous voyons de plus que ces phénomènes de rétention et de décharge urinaires si nets chez nos épileptiques pa-

1. Jules Voisin et Péron, *Arch. de Neurol.*, 1892, t. I, p. 383.
2. Jules Voisin et Mauté, *Arch. de Neurol.*, 1898, t. II, p. 189.

raissent être d'un ordre plus général, puisque nous les avons constatés chez une enfant débile arriérée simple non épileptique, étudiée parallèlement à nos malades, dont elle suivait le régime.

Dans la pathogénie des accès convulsifs entre donc un élément propre aux épileptiques, qui provient soit de la nature et de la quantité des produits retenus, soit d'une susceptibilité particulière, héréditaire ou acquise, de leurs cellules nerveuses, soit encore de ces facteurs réunis. C'est de cette manière que nous pouvons interpréter le rôle de l'hérédité, et celui de l'intoxication dans la pathogénie de cette affection.

2° Enfin, au point de vue thérapeutique, la constatation que nous avons faite pendant le régime sans sel, d'une élimination plus active des substances élaborées, est susceptible d'expliquer dans une certaine mesure les bons effets de ce régime. Le régime sans sel, en produisant une décharge de produits de désassimilation (urée, azote total) qui encombraient les tissus, diminue l'intoxication générale de l'organisme et partant les réactions nerveuses; mais cette action, qui doit certainement exister, n'est pas la plus importante dans la déchloruration, car il faut, pour obtenir de bons résultats, associer la bromuration à la déchloruration. Cependant, nous avons eu l'occasion d'observer que cette amélioration des accès épileptiques par la déchloruration associée à la bromuration était surtout marquée lorsque la déchloruration était instituée chez un organisme bromuré, tandis que les effets ne dépassaient pas ceux d'une bromuration simple lorsque, après une longue débromuration et une assez longue déchloruration, on redonnait du bromure aux malades. Cette constatation nous montre donc que les phénomènes osmotiques qui accompagnent la mise à la déchloruration, et dont nous avons démontré ici l'existence, interviennent dans une large part dans l'effet thérapeutique du régime déchloruré avec bromuration [1].

1. Jules Voisin, Roger Voisin et Louis Krantz, *Soc. méd. des hôp.*, décembre 1904.

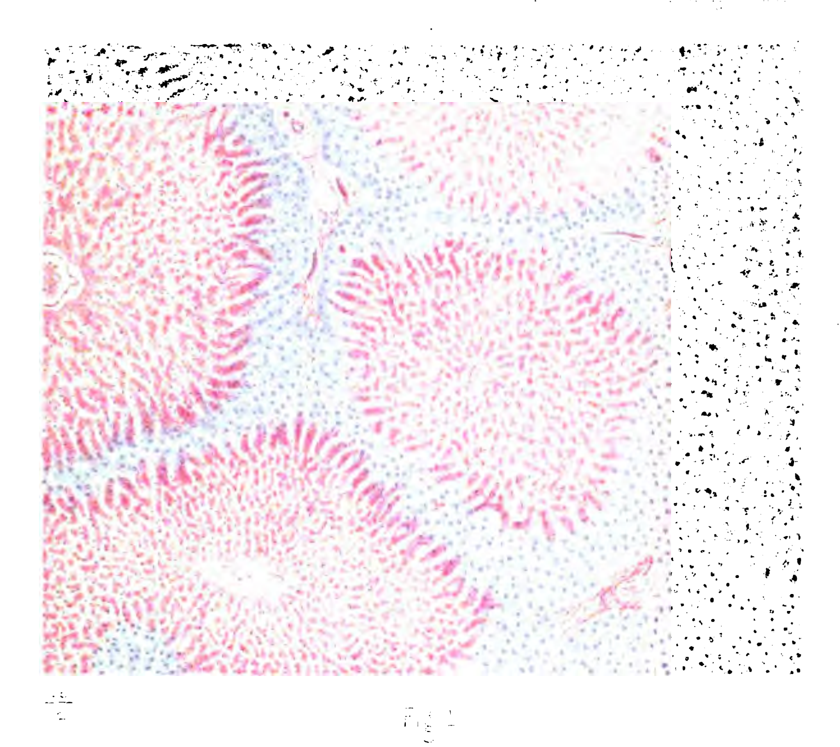


Fig. 1

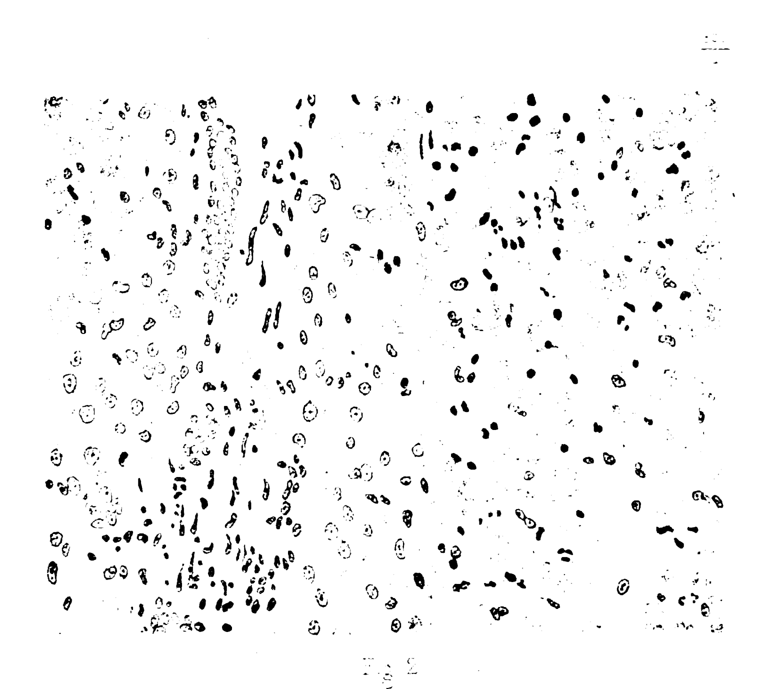


Fig. 2

VI

APPENDICITES TOXIQUES
LÉSIONS DE NÉCROSE DU FOIE ET DU REIN

PAR

Armand BEAUVY et **J. Louis CHIRIÉ**

Ancien interne des hôpitaux. Interne des hôpitaux.

(PLANCHE VI)

M. le professeur Dieulafoy[1] a depuis longtemps attiré l'attention sur certaines formes d'appendicite qui s'accompagnent de symptômes généraux graves, et se terminent habituellement par la mort. Pour lui ce syndrome de haute gravité provenait « d'une adultération du foie et du rein » par les toxines appendiculaires.

Dans une communication à l'Académie de médecine[2], il a rapporté une observation qui lui a permis de faire la preuve de ce qu'il soutenait et de « bien mettre en évidence le rôle de l'intoxication dans certains accidents mortels de l'appendice ». L'attention des observateurs ayant été éveillée par cette première publication, des cas analogues ont été signalés, ayant tous les mêmes caractères généraux de gravité.

Nous avons observé dans les services de nos maîtres, MM. Félizet et Picqué, trois cas d'appendicite qui correspondent à la description que M. Dieulafoy a donnée de l'*appendicite toxique*. Ces cas ont présenté une telle similitude

1. DIEULAFOY, *Cliniques de l'Hôtel-Dieu*, t. II, 1898, p. 340 et *Académie de médecine*, 1898, t. II, n° 45, p. 360.
2. DIEULAFOY, *Académie de médecine*, 9 juillet 1902, et *Presse médicale*, 9 juillet 1902, p. 651.

aux points de vue clinique et anatomique, que nous avons cru pouvoir les faire servir de base à une étude d'ensemble, en leur adjoignant les cas analogues puisés dans la littérature médicale.

I. — FAITS CLINIQUES

Les observations publiées sous le nom d'appendicite toxique peuvent être groupées en deux catégories :

1° Dans la première, nous avons rangé les faits qui répondent aux cas décrits par M. Quénu [1] sous le nom d'*appendicite toxique d'emblée :* « La toxémie peut être primitive, s'établir d'emblée et tuer le malade avant qu'aucune suppuration ou gangrène ait eu le temps de se manifester, de telle sorte, qu'avec les signes d'une maladie générale, on trouve l'appendice libre, sans la moindre adhérence, sans la moindre réaction péritonéale. »

Nous en avons trouvé trois observations : une de M. Quénu [2], une de M. Routier, toutes deux suivies de mort après une intervention précoce, et une troisième de MM. Moizard et Segond [3], suivie de guérison. Ces cas, que nous laisserons de côté, ne ressemblent en rien à ceux que nous avons observés. Peut-être pourrait-on les comparer aux formes malignes d'autres maladies infectieuses (scarlatine, variole, pneumonie, etc.). L'étude anatomique de ces formes est encore à faire.

2° Dans la seconde catégorie, nous rangeons les observations de malades ayant présenté les signes cliniques donnés par M. Dieulafoy comme *symptômes d'intoxication*, d' « appendicémie » (sub-ictère ou ictère, albumine, urobiline, indican).

A) Premier groupe. — Malades ayant guéri.

Observation I (Dieulafoy) [4]. — Homme de 20 ans, signes locaux d'appendicite, ictère, albuminurie, urobilinurie; apyrexie avec pouls

1. Quénu, *Société de chirurgie*, 21 janvier 1903, p. 68.
2. Dieulafoy, *Cliniques de l'Hôtel-Dieu, loc. cit.*, p. 350.
3. Moizard et Segond, *Société médicale des hôp.*, 25 nov. 1904, p. 1139.
4. Dieulafoy, *loc. cit.*, p. 336.

rapide. Opération : ouverture d'abcès, résection de l'appendice, drainage. Guérison.

Obs. II et III (Routier)[1]. — Deux cas d'appendicite avec ictère, opérés à chaud et guéris.

Obs. IV (Hartmann)[2]. — Homme de 22 ans; deuxième attaque d'appendicite, teinte jaunâtre et albuminurie. Ablation de l'appendice à froid. Disparition des précédents symptômes et guérison.

Obs. V (Bernard)[3]. — Homme de 32 ans, opéré au 3e jour d'une appendicite à début insidieux. Opération, péritonite partielle, appendice perforé. Le lendemain ictère, diarrhée, vomissements noirs; dans la suite, délire violent, apyrexie complète, anurie. Amendement progressif des symptômes et guérison après saignée et lavage du sang.

Obs. VI (Barth)[4]. — Femme chez laquelle le diagnostic d'appendicite est porté après hésitations, symptômes locaux peu nets. Le 6e jour tuméfaction du foie, qui est dur, douloureux; urobilinurie, sédiments uratiques; pas d'ictère, pas d'albuminurie. Guérison après purgation.

Obs. VII (Moldawski)[5]. — Enfant atteint d'appendicite. Au 5e jour néphrite aiguë avec 1gr,50 d'albumine, oligurie, hémoglobinurie, hématurie histologique et cylindres épithéliaux. Guérison sans opération.

Nous-mêmes avons observé plusieurs cas analogues. Nous insistons particulièrement sur la coïncidence, fréquemment signalée, d'une indicanurie considérable et d'un abcès péri-cæcal plus ou moins volumineux.

B) Deuxième groupe. — Nous rangeons ici les cas de syndrome de Dieulafoy suivis de mort; mais nous croyons devoir éliminer les cas dans lesquels ces symptômes ont été les accidents terminaux d'une péritonite généralisée (observations de Rénon[6], Gérard-Marchant[7], Valmont[8], Dieula-

1. Dieulafoy, *loc. cit.*, p. 340.
2. Dieulafoy, *loc. cit.*, p. 341.
3. Bernard, *Journal de médecine de Paris*, 1902, p. 466.
4. Barth, *Société médicale des hôpitaux*, Séance du 23 oct. 1903, p. 1096.
5. Moldawski, LV, 1901 (*Wratch*, Saint-Pétersbourg), XXII, p. 610.
6. Renon, *Bulletin médical*, 1898, p. 541.
7. Dieulafoy, *loc. cit.*, p. 349.
8. Dieulafoy, *loc. cit.*, p. 341.

foy[1], Fowler[2]. Il nous reste les cas suivants, qui manquent du contrôle anatomique nécessaire pour éliminer l'hypothèse d'une péritonite généralisée, et du contrôle histologique, permettant seul d'affirmer en toute rigueur les dégénérescences cellulaires et de les localiser dans tels ou tels organes.

Obs. VIII (Bernard)[3]. — Fille de 16 ans, appendicite avec vomissements de sang. Opération le 4e jour : ouverture d'un abcès. Le lendemain, albuminurie, agitation, teinte sub-ictérique, puis anurie et respiration de Cheyne-Stokes. Mort le surlendemain avec 39°,6.

Obs. IX (Dieulafoy)[4]. — Femme de 50 ans ayant sa première crise d'appendicite, température 38°,6. Opération : péritonite avec deux abcès, résection de l'appendice gangrené. Le lendemain, teinte sub-ictérique ; phénomènes cérébraux le surlendemain et mort le jour suivant. Examen des urines : ni pigments, ni albumine.

Obs. X (Routier)[5]. — Jeune fille opérée d'une appendicite. Les jours suivants phénomènes simulant l'hystéro-épilepsie, mort dans le coma.

Ces deux dernières observations nous donnent des exemples de symptômes nerveux ayant une origine probablement toxique.

Obs. XI (Fowler)[6]. — Malade opéré d'appendicite 42 heures après le début : légère péritonite localisée, résection de l'appendice et drainage. Pas d'ictère, mais vomissements noirs. Mort 66 heures après le début sans signes hépatiques ni urinaires.

C) Troisième groupe. — Nous rapportons ici les cas mortels étudiés d'une façon complète et correspondant à l'*appendicite toxique* de Dieulafoy; leur caractéristique est la dégénérescence des parenchymes qui ferait mériter à la maladie, qui les a causés, le nom d'*appendicite nécrosante*.

1. Dieulafoy, *loc. cit.*, p. 340.
2. Fowler, Vomito negro appendiculaire. *Medical Record*, 1903, p. 645.
3. Bernard, *loc. cit.*
4. Dieulafoy, *loc. cit.*, p. 347.
5. Dieulafoy, *loc. cit.*, 350.
6. Fowler, *loc. cit.*

Obs. XII (Dieulafoy) [1]. — Homme de 23 ans, qui au 4e jour d'une crise d'appendicite présentait des signes urinaires d'intoxication : albumine, cylindres granuleux, leucocytes, pigments biliaires. Opération séance tenante : abcès rétro-cæcal, appendice gangrené non perforé Cinq jours après, pigments bruns dans l'urine, vomito-negro. Mort dans le coma avec chute de température, pas de péritonite généralisée.

Autopsie (Examen histologique) (Letulle). — Foie criblé de fines granulations graisseuses, plus nombreuses au centre des lobules, situées dans les cellules hépatiques et quelques-unes dans les endothéliums et les leucocytes. Lobulaire accentuée par un peu de condensation du tissu conjonctif peri-portal, jointe à un certain degré d'atrophie pigmentaire sus-hépatique. Pas de nécrose.

Rein : un peu de graisse dans quelques tubes, îlots de nécrose des tubuli et des branches ascendantes des anses de Henle : il s'agit tantôt de nécrose de coagulation, tantôt d'une fragmentation granuleuse du protoplasma avec état variable des noyaux. Pas de diapédèse interstitielle, ni glomérulaire; pas de cylindres.

Cœur normal.

Obs. XIII (Ménétrier et Aubertin)) [2]. — Jeune femme arrivée au 4e jour d'une appendicite sans symptômes d'intoxication; pouls à 120. Opération : ouverture d'un abcès. Mort quelques heures après avec chute de la température.

Autopsie. — *Foie :* dégénérescence graisseuse massive diffuse; points limités de nécrose cellulaire.

Reins : tuméfaction des épithéliums et détritus hématiques dans les tubes.

Cœur et *rate :* rien de particulier.

Obs. XIV (Ménétrier et Aubertin) [3]. — Sujet présentant le 4e jour d'une attaque d'appendicite une teinte sub-ictérique des conjonctives. Opération le 5e jour : ouverture d'un gros abcès. Le lendemain l'ictère augmente : pigments biliaires dans l'urine. Mort le surlendemain.

Autopsie. — Foie : dégénérescence graisseuse généralisée ; nécrose cellulaire, infiltration leucocytaire et nodules infectieux.

Reins : tuméfaction trouble.

Obs. XV (Lorrain) [4]. — Homme de 53 ans opéré le 5e jour d'un gros abcès appendiculaire. Mort le 7e jour.

Autopsie. — *Foie* : cirrhose légère; cellules fortement chargées de pigment ocre.

1. Dieulafoy, *Académie de médecine*, 1902 et *Presse médicale*, 9 juillet 1903, p. 651.
2. Ménétrier et Aubertin, *Tribune médicale*, 31 octobre 1903, p. 330.
3. Ménétrier et Aubertin, *loc. cit.*
4. Lorrain, *Société anatomique*, 12 décembre 1902, p. 983.

Reins : traces de sclérose anciennes; cellules des tubuli gonflées, pâles et chargées de pigment; noyaux non colorables par places.

Obs. XVI (Routier) [1]. — Jeune homme atteint de sa deuxième crise d'appendicite avec teinte ictérique, diarrhée, pouls rapide, 37°,8, mauvais état général. Opération le 4e jour : abcès péri-cæcal. Suites : persistance du même état et mort le surlendemain.

Autopsie (Nattan-Larrier). — Rein : dégénérescence granulo-graisseuse générale et complète des tubuli dont les noyaux ne se colorent pas, cellules des anses de Henle fragmentées. Glomérules non modifiés.

Foie : congestion et imprégnation granulo-graisseuse, les noyaux se colorent.

Obs. XVII (Aubertin) [2]. — Enfant opérée vers le 15e jour d'une appendicite fébrile. Ouverture d'un gros abcès fétide. Suites : température élevée, augmentation de volume du foie, albuminurie, urobilinurie, pas d'ictère. Mort dans le coma avec température élevée.

Autopsie. — *Foie :* deux zones bien distinctes : l'une de dégénérescence graisseuse à grains moyens péri-portale, l'autre à très fines granulations graisseuses centro-lobulaires.

Toutes les cellules sont augmentées de volume, plus d'orientation trabéculaire, sauf autour de la veine sus-hépatique, où quelques cellules sont infiltrées de pigment. Noyaux petits, colorés; quelques-uns en pyknose. Nodules infectieux en petit nombre.

Obs. XVIII (Ménétrier et Aubertin) [3]. — Femme de 20 ans opérée à froid d'un abcès appendiculaire fétide. La température reste normale, la malade succombe dans le coma, sans avoir présenté d'ictère.

Autopsie. — Le foie présente de grosses lésions : par l'acide osmique on reconnaît l'existence de trois zones distinctes : zone péri-portale peu étendue à granulations moyennes, zone moyenne considérable à granulations fines abondantes, zone centrale sans graisse. Les coupes colorées montrent que dans les deux premières zones chargées de graisse (les plus rapprochées de l'espace porte), les cellules ont un aspect analogue : groupement régulier en travées, tuméfaction du protoplasma, noyaux colorés mais inégalement et vésiculeux par place. La zone centrale, de moindre étendue que la zone périphérique, est formée d'un plasmodium à cellules indistinctes, parsemé de noyaux et de vacuoles irrégulières donnant un aspect de tulle à cette région (graisse labile ?).

Obs. XIX (personnelle) [4]. — Enfant de 5 ans, bien développé pour

1. Dieulafoy, *Manuel de pathologie interne*, t. III, 14e édit., 1904, p. 34.
2. Aubertin, *Société anatomique*, 27 janvier 1905.
3. Ménétrier et Aubertin, *Société anatomique*, 10 février 1905.
4. Beauvy et Chirié, *Société anatomique*, 3 février 1905.

son âge et sans antécédents pathologiques, pris le 17 novembre 1903 de sa première crise appendiculaire avec signes classiques : douleur abdominale prédominant dans la fosse iliaque droite, vomissements, température. Soigné sans amélioration chez ses parents, il est transporté à Bretonneau.

Le 20 novembre à son entrée l'enfant paraît très abattu; pouls 130, température 37°,6. Point de Mac-Burney douloureux, léger météorisme, défense de la paroi, palper profond impossible; le toucher rectal donne un résultat négatif. Traitement : diète, opium, glace.

21 novembre. — État stationnaire, mais abattement plus marqué, stupeur : on doit crier fort à l'oreille pour obtenir une réponse. Urines : 5 grammes d'albumine par litre, pas d'indican, pas d'urobiline, cylindres granuleux.

24 novembre. — État stationnaire; M. Félizet décide l'intervention. Ablation de l'appendice adhérent par sa pointe à la fosse iliaque.

L'état général reste mauvais, l'enfant tombe dans le coma et meurt en hypothermie le 25 novembre (8e jour) (voir fig. 2).

Examen de l'appendice. — 6 centimètres de long sur 1 centimètre de large; à 1 centimètre de la pointe ligne sphacélique, qui intéresse seulement sa partie externe, et qui était le point d'adhérence à la fosse iliaque. Cavité perméable. Muqueuse blanchâtre, tuméfiée, gaufrée comme une plaque de Peyer gonflée. Examen histologique : lésions inflammatoires généralisées avec zones de nécrose et sans thromboses vasculaires en dehors de ces zones.

Autopsie (pratiquée 24 heures après la mort). — Cavité péritonéale sans réaction inflammatoire; abcès iliaque bien limité et bien drainé. L'aspect macroscopique des viscères ne présente aucune particularité.

Foie : Lésions remarquables. Les coupes de fragments traités à l'acide osmique permettent de se rendre compte de la systématisation de la graisse : autour de l'espace porte, la graisse occupe la rangée de cellules qui borde immédiatement cet espace, envahit généralement aussi deux ou trois cellules de la deuxième rangée, formant dans l'ensemble une ligne sinueuse à contours nets; les granulations occupent surtout la périphérie des cellules, mais quelques éléments en sont complètement gorgés. Quelques fines granulations dans l'épithélium des canaux biliaires. La zone centrale du lobule n'est pas exempte de granulations, mais elles y sont très fines, disséminées et peu nombreuses; quelques-unes dans les cellules endothéliales vasculaires.

Les cellules graisseuses, que nous venons de décrire autour de l'espace porte, présentent une coloration diffuse en masse par l'hématéine. Le volume de l'élément est augmenté au point de rendre invisible la lumière du capillaire sanguin voisin. Les noyaux sont volumineux, pâles, vacuolaires.

Partout ailleurs les cellules sont méconnaissables : leur protoplasma est rétracté et parsemé de vacuoles irrégulières; on n'y trouve pas de

noyaux. En certains points il existe des figures fortement colorées, rappelant les noyaux capillaires et non les noyaux hépatiques. Ces figures résultent probablement d'une superposition, car à côté d'elles on peut reconnaître quelquefois un vrai noyau très pâle, vacuolaire, véritable squelette du noyau hépatique.

Les travées ont vers le centre des directions irrégulières; les capillaires distendus renferment des noyaux en assez grand nombre.

Rein. — Lésions considérables aussi : par l'acide osmique granulations noires nombreuses, de volume moyen, serrées, siégeant à la base des cellules des tubes sécréteurs; aucune dans les glomérules; quelques-unes, rares, dans les tubes excréteurs.

Sur les coupes colorées, congestion intense; cellules des tubes sécréteurs volumineuses à noyau punctiforme, fortement coloré; partie centrale de la cellule à coloration homogène; partie basale, où siègent les granulations graisseuses, pâle, réticulée. Quelques cylindres hématiques dans les tubes excréteurs.

Cœur. — Légère diminution de la striation transversale des fibres.

Rate. — Tuméfaction des corpuscules ; pas de lésions de nécrose.

Obs. XX (personnelle) [1]. — Enfant de 11 ans et demi ; rougeole à 18 mois ; entérite à 7 ans et demie d'une durée de 15 jours. Légèrement grippé depuis le 23 février 1904 (rhume, mal de gorge, malaises). Le 26, après le repas du soir, douleurs abdominales localisées dans la région iliaque droite, vomissements, qui se renouvellent les jours suivants, pendant lesquels le malade ne peut prendre que de l'eau de Vichy. Le 28 les parents administrent de l'huile de ricin et un lavement; aggravation de l'état et transport à l'hôpital.

Le 2 mars, à son entrée, mauvais état général, abattement, 38°,2, 115 pulsations. Ventre un peu douloureux; cessation des vomissements, région iliaque droite douloureuse; empâtement étendu et localisé. Toucher rectal négatif. Urines : assez grande quantité d'albumine, indican, urobiline. Traitement : diète, opium, glace, sérum.

Le 3 mars M. Félizet opère le malade. Abcès de volume inattendu, limité par des fausses membranes épaisses et s'étendant du bassin au pôle inférieur du rein. Appendice sphacélé entouré d'une gangue de fausses membranes; ablation. Drainage large. Urines recueillies aussitôt après par cathétérisme : 9 grammes d'albumine.

Aggravation progressive de l'état général, diarrhée, coma, mort le 4 au soir en hypothermie (36)°,8).

Autopsie (30 heures après la mort). — Pas de péritonite ; l'abcès est bien drainé; rien de particulier dans les viscères, sauf des marbrures blanches du foie et quelques ecchymoses sur la face antérieure du ventricule gauche.

1. Beauvy et Chirié, *loc. cit.*

L'examen de l'appendice, portant sur une partie assez éloignée du foyer, révèle des lésions inflammatoires récentes et une sclérose sous-muqueuse légère, reste probable d'atteintes antérieures passées inaperçues.

Foie. — Dégénérescence granulo-graisseuse systématisée autour des espaces portes, intéressant 3 ou 4 rangées de cellules, mais s'arrêtant brusquement. Dans la zone centrale, quelques rares granulations et gouttelettes vésiculo-adipeuses disséminées sans ordre. Dans les coupes colorées, cette systématisation est encore plus nette, le lobule est divisé en deux zones distinctes : dans la zone portale les cellules graisseuses sont augmentées de volume, écrasent les capillaires voisins et sont colorées en lilas foncé par l'hématéine ; le protoplasma est réticulé. Les noyaux, un peu augmentés de volume, sont un peu pâles; il n'y a pas de grandes modifications dans la disposition des grains de chromatine, un peu plus gros que normalement (pl. VI, fig. 2).

Dans la zone centrale, travées nécrosées mais ayant gardé leur disposition architecturale; protoplasma ratatiné et craquelé, éosinophile; sauf autour de la veine sus-hépatique où il est quelquefois rouge-lilas (3e zone ébauchée). Entre les travées, capillaires dilatés à revêtement endothélial, dont les noyaux bien colorés sont augmentés de nombre, autour de quelques veines sus-hépatiques il existe comme une couronne de leucocytes polynucléaires.

Rein. — Lésions identiques à celles du cas précédent, cependant atteinte plus profonde des tubes excréteurs (voir fig. 1).

Cœur. — Diminution de la striation transversale des fibres.

Rate. — Pas de lésions de nécrose.

Capsules surrénales. — Pas de lésions appréciables.

Obs. XXI (personnelle) [1]. — Jeune homme de 25 ans, électricien, sans antécédents pathologiques, pris brusquement, le 18 octobre, de douleur dans le flanc droit avec frissons. Entre le 22 dans le service de M. Picqué à l'hôpital Bichat. Ventre d'aspect normal, douloureux partout, un peu plus à droite; pouls instable (96 à 140) et petit, 38°,5, langue blanche et humide; a uriné un demi-litre dans l'après-midi : albumine en quantité notable et indican.

Opération le soir même par notre collègue Morlet : le péritoine contient une sérosité fétide; collection péri-appendiculaire; appendice ardoisé, perforé, avec coprolithe.

Suites : mort le surlendemain avec ictère franc et température normale.

Autopsie. — Pas de péritonite généralisée, le drainage du foyer est large; dans le cul-de-sac de Douglas une centaine de grammes de caillots sanguins. Moignon d'appendice de 5 centimètres de long dans le-

1. Beauvy et Chirié, *loc. cit.*

quel l'examen histologique montre des lésions inflammatoires, sans thromboses vasculaires.

Foie. — Aspect très prononcé de foie muscade. Sur les coupes de fragments fixés à l'acide osmique : infiltration graisseuse à gros grains péri-portale, qui dessine les contours lobulaires. Dans la région portale, les deux rangées qui bordent immédiatement l'espace porte ne renferment que quelques gouttelettes graisseuses; celles-ci sont très nombreuses dans les 3e et 4e, quelquefois 5e rangées, puis elles cessent brusquement; dans ces cellules la graisse est à la périphérie de la travée. Dans le reste du tissu hépatique très fines granulations au centre des travées.

Les cellules graisseuses de la région péri-portale sont énormes, réticulées et retiennent les couleurs basiques. Les noyaux y sont visibles, très augmentés de volume : ils se présentent presque tous sous la forme d'un cercle à centre décoloré. Des granulations fines, de volume inégal, sont disposées en couronne à la périphérie. Quelques-uns sont en pyknose.

Dans la zone centrale, travées disloquées, cellules petites, irrégulières, fragmentées en blocs inégaux; noyaux non colorés. Capillaires dilatés, renfermant des noyaux fortement colorés (pl. VI, fig. 1).

Reins. — Peu malades : quelques granulations graisseuses dans les tubes sécréteurs; quelques noyaux clairs, uniformément colorés ou vacuolaires.

Les cas que nous avons rapportés dans ces trois groupes sont considérés par M. Quénu comme des formes toxiques secondaires[1].

II. — ÉTUDE D'ENSEMBLE

Anatomie pathologique.

Appendice. — Les lésions de l'appendice ne présentent dans nos cas aucune particularité intéressante. Notons seulement la perméabilité de l'appendice, l'absence de thromboses vasculaires.

Foie (pl. VI, fig. 1 et 2). — Les lésions du foie sont les plus constantes et équivalent presque à une nécrose totale de l'organe. Les deux zones portale et sus-hépatique sont atteintes de lésions différentes. Les cellules de la zone sus-

1. QUÉNU, *loc. cit.*, p. 68-78.

hépatique, tout en conservant leur orientation trabéculaire présentent les caractères de la nécrose par coagulation : diminution du volume, fragmentation du protoplasma, état brillant, éosonophilie en masse, non-colorabilité du noyau.

Les cellules de la zone portale sont volumineuses, infiltrées de granulations graisseuses de volume moyen, en quantité variable et disposées à la périphérie de l'élément; le protoplasma, en raison des vacuoles graisseuses, prend un aspect réticulé, il a une affinité basophile. Le noyau est volumineux et présente tantôt une coloration massive, tantôt un aspect vacuolaire avec un ou deux gros grains chromatiques.

Les capillaires, aplatis ou invisibles dans la zone portale, ont un aspect normal au centre des lobules; leurs cellules endothéliales sont augmentées de nombre. En certains points, l'augmentation des noyaux semble plutôt due aux cellules interstitielles ou aux leucocytes polynucléaires.

Ces deux zones à caractères différents ont une étendue variable dans nos trois cas; dans tous les cas, la zone centrale nécrosée est de beaucoup la plus considérable, presque totale dans l'un d'eux.

Doit-on considérer les lésions particulières à chaque zone comme deux stades anatomiques différents dans l'évolution d'un même processus, ou simplement comme deux *réactions régionales* différentes. Nous admettons la deuxième explication en nous basant sur la démarcation nette des deux zones et l'absence de toute figure de transition.

Cet aspect de la zone portale peut caractériser une nécrose spéciale, ou correspondre au contraire à une intégrité relative des éléments. Il est difficile de faire un choix entre ces deux hypothèses; remarquons que la dernière cadre avec celle de la fragilité spéciale de la zone sus-hépatique invoquée par Géraudel[1] à propos de la pathogénie du foie cardiaque, et aussi avec celle de Carnot[2], qui considère la

1. Géraudel, *Société anatomique*, 27 mai 1904, p. 466.
2. Carnot, *Traité de médecine et de thérapeutique* de Brouardel et Gilbert, 2e éd. 1905, Maladies microbiennes, p. 145.

surcharge graisseuse comme un phénomène réactionnel défensif.

Les lésions que nous avons constatées sont assez différentes de celles des autres observations. Elles ont des analogies de topographie avec celles des deux cas d'Aubertin (XVII), et de Ménétrier et Aubertin (XVIII); mais elles en diffèrent entièrement par les réactions cellulaires.



Fig. 1. — Dégénérescence graisseuse des tubes contournés; quelques granulations dans les tubes excréteurs (obs. XX).

Pour l'auteur, les lésions centro-lobulaires constatées dans les deux cas représentent probablement deux stades du même processus; les lésions sont d'ailleurs absolument différentes au point de vue histologique de celles que nous avons rapportées.

Rein. — Toute la partie sécrétante du rein est atteinte de dégénérescence granulo-graisseuse qui gonfle le protoplasma et lui communique un aspect réticulé. Les noyaux

sont punctiformes, à coloration violente et massive. L'appareil glomérulaire est intact.

Ces lésions sont à rapprocher de celles du cas de Routier examiné par Nattan-Larrier (obs. XV). Dans l'un de nos cas, le rein était à peu près normal.

Cœur. — Dans les deux cas examinés, les fibres cardiaques présentaient seulement une diminution de la striation transversale; l'un d'eux avait en outre des ecchymoses sous-péricardiques.

Pathogénie.

La soudaineté des symptômes, l'intensité et la diffusion des lésions nécrotiques précédentes éveillent aussitôt l'idée d'une intoxication; les malades qui succombent à des péritonites généralisées ou à des localisations hépatiques de l'infection appendiculaire ne présentent pas en effet des lésions comparables à celles que nous venons de décrire. Il semble donc, comme l'admet M. Dieulafoy, qu'il y ait production au niveau du foyer appendiculaire d'une substance ayant un pouvoir éminemment nécrosant. M. Dieulafoy attribue dans la production de ces accidents un rôle prépondérant à la cavité close; remarquons que le foyer générateur de ces lésions s'est toujours montré important en masse, puisque l'opération ou l'autopsie ont découvert un abcès plus ou moins volumineux.

Les lésions hépatiques sont donc vraisemblablement toxiniques : la topographie à prédominance sus-hépatique des lésions ne peut être objectée, puisque Claude [1] a déterminé expérimentalement des lésions analogues par injection des toxines de certains microbes et particulièrement de celles des streptocoques, staphylocoques, coli-bacilles et bacille pyocyanique, fréquemment rencontrés dans l'intestin ou au cours des infections appendiculaires. La toxémie rénale elle-même est capable de déterminer la même nécrose hépatique, ainsi que l'un de nous l'a constaté [2].

L'explication des lésions du rein est plus délicate : la

1. Claude, *Thèse* de Paris, 1897, p. 70, 113, 135, 149, 167.
2. Beauvy, *Société anatomique*, 10 février 1905.

fonction éliminatrice de cet organe nous permet de comprendre les altérations rencontrées. Mais la subordination des lésions rénales aux lésions hépatiques est une hypothèse en faveur de laquelle plaide l'intégrité du rein dans notre troisième cas (obs. XXI).

Étiologie.

Il y a dans les observations précédentes quelques faits particuliers : c'est d'abord le jeune âge des malades, ayant pour la plupart moins de 30 ans — dans la force de l'âge — sans passé pathologique. Ils ont, nous semble-t-il, des organes sains et théoriquement capables de toutes les résistances.

La crise qui les enlève est leur première affection abdominale; dans un cas où la clinique ne nous avait révélé aucun signe d'appendicite antérieure, l'examen histologique nous a permis de constater des lésions scléreuses de la sous-muqueuse.

Symptômes.

Nous n'avons pas assisté au début de nos trois cas d'appendicite et le même fait s'est produit pour la plupart des observateurs. Cependant, d'après les renseignements que nous avons pu obtenir, il semble que dans tous les cas ce début ait été banal, accompagné quelquefois de grands frissons. Le premier symptôme qui peut attirer l'attention, avant l'apparition des signes urinaires et hépatiques, est un état général grave, sans caractère particulier.

A la période de la maladie où nous avons examiné nos malades, on peut constater une série de symptômes qui doivent faire penser à ces formes graves.

Le caractère dominant des appendicites toxiques est l'atteinte profonde de l'état général, manifeste par elle-même, mais paraissant beaucoup plus marquée quand les signes locaux sont effacés : les yeux légèrement cernés, le teint sub-ictérique, la prostration intense rappelant celle d'un typhique. Dans les urines peu abondantes (oligurie), on décèle la présence d'albumine en plus ou moins grande

quantité, d'urobiline, d'indican; nous insistons surtout sur cette albuminurie à degré disproportionné d'avec celui qu'on a coutume de rencontrer dans des états fébriles même graves.

Des phénomènes accessoires ont été mentionnés dans certains cas : tantôt, une diarrhée, profuse quelquefois, et sur laquelle ont insisté Rénon[1] et Soupault[2]; elle est probablement le résultat de l'entérite qu'engendrent les toxines appendiculaires en s'éliminant au niveau de la muqueuse intestinale, entérite analogue à celle qu'a décrite Courmont[3] dans l'intoxication diphtérique expérimentale; — tantôt des hématémèses (vomito-negro appendiculaire, Dieulafoy), qui peuvent apparaître d'une façon précoce, le plus souvent tardive.

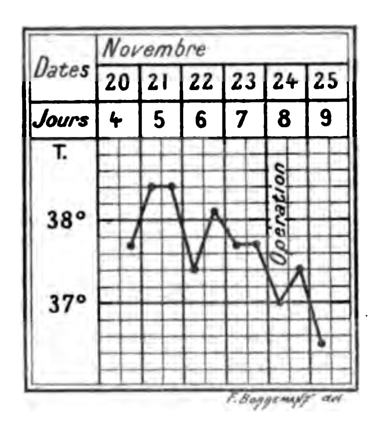


Fig. 2. — Hypothermie type (obs. XIX).

Rappelons que dans un des cas de Ménétrier et Aubertin (obs. XIII), la symptomatologie est restée muette; seuls les signes appendiculaires existaient et cependant les lésions des parenchymes étaient très accentuées.

La terminaison des accidents toxiques est ordinairement la mort : dans les observations rapportées, elle survient le lendemain ou le surlendemain de l'opération, toutes les fois dans le coma.

Un symptôme terminal important est l'hypothermie, qui chez un de nos malades devança même l'intervention chirurgicale. On peut l'expliquer par l'action de toxines hypothermisantes, ou plutôt par la profonde altération du foie qui réalise cliniquement l'hypothermie créée expérimentalement par Roger et Gouget[4].

1. Renon, *loc. cit.*
2. Soupault, *Société médicale des hôpitaux*, séance 25 novembre 1904.
3. Paul Courmont, *Pathologie générale*, t. III, formule II, p. 407.
4. Roger et Gouget, *in* Roger, *Maladies infectieuses*, t. I, p. 638.

M. Roger a d'ailleurs observé deux malades atteints de fièvre typhoïde à forme hépatique dans lesquels cette hypothermie a coïncidé avec des lésions du foie extrêmement prononcées[1].

Existe-t-il des cas de guérison de ces formes? Nous avons rapporté des faits où les symptômes signalés existaient et qui cependant ont guéri après intervention. Le cas de Moldawski, non opéré et guéri fait exception.

Pronostic.

Parmi les éléments du pronostic, l'albuminurie, l'urobilinurie, l'ictère sont des signes défavorables, mais qui n'impliquent pas cependant une terminaison fatale : au contraire, la chute progressive de la température, l'adynamie prononcée semblent de bons indices de haute gravité.

Diagnostic.

Le diagnostic de ces formes a pour base les symptômes que nous avons énumérés. Mais deux cas bien différents peuvent se présenter : ou bien — en présence de phénomènes inquiétants, les symptômes locaux imposent le diagnostic d'appendicite; — ou bien, ils ne sont qu'ébauchés, douteux.

Dans le premier cas, — le diagnostic avec la forme septicémique à prédominance hépatique ou la péritonite généralisée est difficile; il existe cependant quelques différences dans les symptômes.

Dans les péritonites généralisées, il peut y avoir hypothermie ou hyperthermie, plus souvent hyperthermie. Dans les septicémies, la courbe est irrégulière, et cette irrégularité elle-même est caractéristique; les élévations s'accompagnent souvent de frissons.

Les signes urinaires manquent dans ces deux cas, ou, s'ils existent, sont peu accentués. On note en plus, dans les péritonites, des signes abdominaux (vomissements, hoquet, météorisme, etc.).

Dans ces affections, l'instabilité du pouls est la règle; les

1. ROGER, *Maladies infectieuses*, Fièvre typhoïde à forme hépatique, t. II, p. 1077; *Presse médicale*, 28 février 1900.

renseignements qu'il fournit sont utiles, mais ne peuvent entraîner le diagnostic.

Dans le second cas — (symptômes appendiculaires frustes), le diagnostic peut rester hésitant avec une maladie infectieuse (grippe, fièvre typhoïde, infection gastro-intestinale).

Traitement.

D'après le petit nombre de cas observés, il est difficile de poser les indications nettes d'une intervention. Tous les malades ont été opérés. Cette conduite nous semble rationnelle, d'autant que la plupart présentaient un abcès localisé qu'il suffisait par conséquent d'ouvrir et de drainer.

EXPLICATION DE LA PLANCHE VI

Fig. 1. — Foie (obs. XXI). Deux zones bien systématisées : zone centrale éosinophile; zone périphérique basophile.

Fig. 2. — Foie (obs. XX). Détail des lésions : cellules péri-portales à protoplasma rendu réticulé par la graisse. Noyaux un peu augmentés de volume; cellules de la zone centrale ratatinées, craquelées, éosinophiles; quelques noyaux à peine visibles. Noyaux de l'endothélium et des leucocytes bien colorés augmentés de nombre.

RECUEIL DE FAITS

NOUVELLE OBSERVATION DE FILARIA LOA

CONSIDÉRATIONS SUR L'HÉMATOLOGIE DES FILARIOSES

PAR

R. WURTZ et A. CLERC

Bien que la *Filaria loa* soit commune dans certaines régions africaines, les observations complètes, relatives à ce parasite, se comptent jusqu'à présent dans la littérature médicale.

Aussi, l'étude du cas suivant nous a-t-elle permis de recueillir des renseignements nouveaux et d'apporter notre contribution à l'étude d'une question encore peu étudiée, mais que la pathologie tropicale parviendra vraisemblablement à élucider dans un avenir prochain [1].

Observation. — Mme C..., Française, fait un premier séjour de vingt-cinq mois (1898-1900) à Libreville (Congo francais) sans présenter aucun phénomène morbide. En 1901, nouveau séjour à Libreville, puis, départ pour Brazzaville en mai 1902. A ce moment la malade présente pour la première fois un œdème douloureux siégeant au niveau des poignets et de la face dorsale des mains. On crut alors à l'existence d'un rhumatisme articulaire que l'on traita inutilement par le salicylate, puis par le bicarbonate de soude. L'œdème persiste pendant deux mois, avec quelques intermittences. En septembre 1902, la malade revint à Libreville où un médecin consulté crut à une filariose possible. Quinze jours après, une tuméfaction se développe sur la joue droite et simule une fluxion dentaire; mais on peut apercevoir, à ce moment, sous la conjonctive oculaire, un petit ver blanc en forme d'S, long et

1. Pour la description générale et la bibliographie consulter l'article du professeur Blanchard (*Arch. de parasitologie*, 1899, t. II, n° 4 et la *Thèse* récente de Penel (*Les filaires du sang de l'homme*, Paris, 1904).

gros comme une épingle, qui progressait lentement en serpentant et semblait ramper à la surface de l'œil. Après anesthésie à la cocaïne, on incise la muqueuse et on essaie de saisir avec des pinces le parasite ; mais ce dernier, à la faveur d'une hémorrhagie, put s'échapper et s'enfoncer vers l'angle externe de l'œil dans la profondeur des tissus.

Plus tard, on a pu le voir ou le sentir, à quinze ou vingt reprises, sous le tégument des paupières inférieure et supérieure, mais jamais on n'a pu le saisir.

La malade est rentrée en France dans le courant de juin 1903.

Le parasite a reparu depuis au niveau des paupières, sous le frein de la langue où il paraissait pelotonné sur lui-même, et même sous la peau du bras gauche où il se présentait sous l'aspect d'un petit ver blanc filiforme, long d'environ 3 centimètres, et qui serpentait lentement sous la peau donnant l'impression « d'un fil sous un papier à cigarette » suivant l'expression de la malade.

Bien que l'œdème occupât les deux poignets, on n'a jamais observé deux parasites à la fois.

En décembre 1903, on nota des poussées œdémateuses accompagnées de douleurs assez vives ; les crises survenaient surtout au moment des règles ; leur apparition était rapide et leur disparition lente. Les chevilles, les genoux et les mollets (surtout du côté gauche) se tuméfiaient, les mouvements articulaires devenant presque impossibles. L'œdème se manifestait sous la forme de plaques dures, de consistance élastique, limitées par un bourrelet périphériqne. La peau gardait sa coloration normale, parfois seulement les plaques œdémateuses présentaient un point central violacé. Les mouvements des poignets et des doigts étaient également pénibles, la malade ayant la sensation de morceaux de bois enfoncés dans les articulations.

Les urines ne contenaient ni sucre ni albumine.

L'examen du sang pratiqué le 8 décembre 1903 fournit les renseignements suivants :

Globules blancs.	19600
Globules rouges.	4100000
Hémoglobine (Gowers).	90 p. 100
Polynucléaires éosinophiles . . .	53 —
Polynucléaires neutrophile . . .	29 —
Lymphocytes.	13 —
Grands mononucléaires	5 —

Sur 500 leucocytes comptés on n'a rencontré qu'un polynucléaire basophile.

Pas d'hématies nucléées. Fait important, le sang n'a contenu à aucun moment d'embryon de filaire. Les examens diurnes et noctures n'ont fourni aucun résultat positif.

En janvier 1904, le D[r] Turbert, de Cherbourg, qui avait bien voulu

adresser la malade à l'Institut de médecine coloniale de Paris, réussit à extraire, non sans peine, le parasite par une boutonnière conjonctivale, après anesthésie locale.

L'extraction de la filaire n'a pas fait chez la malade cesser les phénomènes pathologiques (œdèmes douloureux) qui avaient excité tout d'abord son attention. Un examen qualitatif de sang pratiqué en mai 1904 a montré une légère atténuation de l'éosinophilie :

Polynucléaires éosinophiles . .	38,0	p. 100
Polynucléaires neutrophiles . .	26,5	—
Lymphocytes.	27,0	—
Grands mononucléaires	8,5	—

Pas d'hématies nucléées.

L'observation précédente nous comporte un triple intérêt, concernant à la fois la parasitologie, l'hématologie et la pathologie exotique.

I. — Au point de vue zoologique, le parasite présenté par l'un de nous, à la Société de médecine et d'hygiène tropicales [1], offre tous les caractères d'une *Filaria loa*. Il s'agit en effet d'un ver blanc, filiforme, long d'environ 36 millimètres.

Sous le microscope, l'extrémité caudale, incurvée, porte à sa face ventrale cinq papilles : dont trois préanales et deux plus petites, postanales; les spicules ont malheureusement été brisés. Sur toute la surface du corps sont disséminées d'une façon irrégulière des bosselures, des verrues très nettement visibles de profil le long des bords de la filaire. Ce spécimen présente comme particularité des striations transversales très nombreuses, qui froncent le tégument à intervalles régulièrement espacés ; une telle disposition ne semble pas être due à une rétraction artificielle déterminée par le liquide conservateur (alcool à 90°).

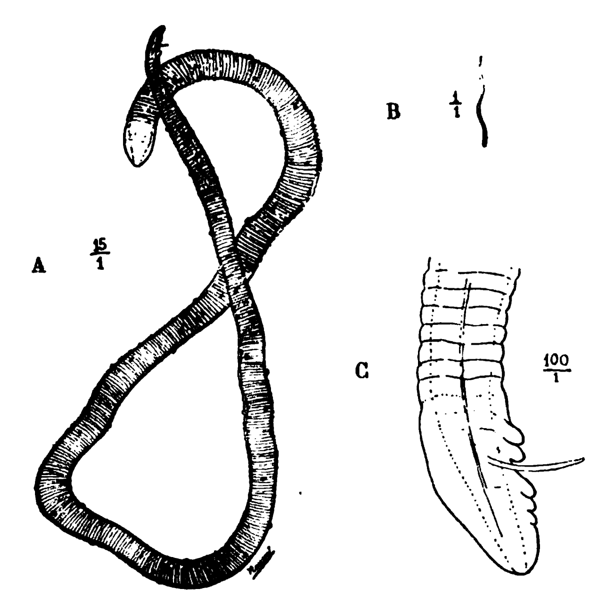
Il suffit de comparer la description précédente avec celle que nous ont donnée les différents auteurs (Manson, R. Blanchard, Penel), pour admettre le bien fondé de notre dénomination. Les bosselures constatées sur le tégument de notre ver sont caractéristiques de la *Filaria loa* et la distinguent facilement des *Filaria Bancrofti* et *perstans* dont le cuticule est lisse et homogène. La disposition des papilles est également caractéristique et indique, en outre, qu'il s'agit d'un individu mâle ; car la femelle, dont la longueur est sensiblement supérieure (55 millimètres) ne présente qu'une petite papille anale.

Sur le pays d'origine et les mœurs de notre filaire nous ne pouvons rien ajouter d'intéressant. On sait en effet que la *Filaria loa* connue dès 1598, d'après le professeur Blanchard, sévit particulièrement sur la

1. R. Wurtz, Présentation d'une *Filaria Loa*, séance du 20 janvier 1904.

côte occidentale d'Afrique et dans le bassin du Congo, où elle atteint la race blanche aussi bien que la race noire.

Le parasite habite le tissu conjonctif et envahit fréqnemment le tissu cellulaire sous-cutané, en déterminant du prurit et des phénomènes inflammatoires subaigus. Si la région de l'œil ne constitue pas l'habitat exclusif de la *Filaria*, c'est à ce niveau qu'elle se montre le plus volontiers; elle ne siège pas seulement en différents points de la conjonctive oculaire ou palpébrale, mais peut encore pénétrer sous la cornée. L'évolution du ver est très lente, on a pu constater sa persistance, onze ans après le début de l'infection (Mitchell). Quant à sa vie



A. Filaria Loa mâle, grossie 15 fois; B, la même, grandeur naturelle; C, extrémité postérieure du mâle grossie 100 fois.

embryonnaire, elle est encore indéterminée comme aussi son mode de propagation.

Manson, et plus récemment Penel considèrent la *Filaria loa* comme l'adulte de la *Filaria diurna*, forme embryonnaire qui n'apparaît dans le sang que pendant la journée; la *Filaria nocturna*, embryon de la *Filaria bancrofti*, ne se rencontre au contraire que pendant la nuit ou le sommeil. L'examen de notre malade ne nous a fourni aucun renseignement sur ce point; car, jamais, ni pendant le jour ni pendant la nuit, nous n'avons rencontré de parasites dans son sang.

Notre malade donnait-elle asile à une ou plusieurs filaires? La bila-

téralité des œdèmes semble plaider en faveur de la multiplicité des parasites. De plus, malgré l'extraction de la filaire, les symptômes douloureux persistants et la non disparition de l'éosinophilie semblent bien indiquer que la malade est encore actuellement parasitée.

II. — Les tuméfactions douloureuses qu'a présentées notre malade se rapprochent singulièrement d'une affection spéciale à la côte occidentale d'Afrique et décrite par les auteurs anglais sous le nom de « Calabar Swellings », gonflements du Calabar. Ils ont surtout été étudiés par Manson[1], Habershon[2], Kerr[3] et Brumpt[4].

Manson a observé, chez deux missionnaires résidant sur le haut Congo, des cas d'œdèmes erratiques douloureux : L'examen du sang ne révéla la présence d'aucune filaire.

Ces œdèmes, chez un des malades, durèrent plus de deux ans; Manson les identifie avec les œdèmes transitoires connus sous le nom de Calabar Swellings et pense qu'ils sont provoqués par l'issue d'embryons de la F. Loa dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Habershon relate 2 cas : 1 publié en 1895 par Argyll Robertson, l'autre personnel. D'après l'opinion d'Argyll Robertson et de l'auteur, il ne peut y avoir aucun doute sur le fait que ces gonflements soient dus à la F. loa. Kerr, s'appuyant sur de nouvelles observations, en particulier sur la nôtre, sur deux cas d'Hanley, et sur un cas personnel, confirme l'opinion des précédents auteurs.

Dans le cas de Kerr, comme dans l'un de ceux de Hanley, l'examen du sang montra nettement la présence de la F. diurna. De plus, dans l'autre cas, on trouva, à l'intérieur de la F. loa adulte isolée du corps du malade, des embryons avec gaine ressemblant en tous points à la F. diurna. L'auteur en conclut, d'une part, que la F. diurna est l'embryon de la F. loa; d'autre part que les gonflements erratiques sont bien dus, ainsi que le pensait S. Patrick Manson, à la présence de la F. loa.

III. — L'examen qualitatif du sang nous a permis de constater une éosinophilie considérable (53 p. 100) avec légère leucocytose et intégrité des hématies. Cette formule se rencontre fréquemment dans le cours des filarioses. On ne l'avait pas encore signalée, à notre connaissance, au cours des accidents provoqués par la Filaria loa, mais nombreuses sont les observations concernant les autres espèces.

A l'inverse des hématozoaires, les filaires du sang circulent entre les éléments figurés, sans pénétrer dans leur intérieur et sans agir sur

1. S. MANSON, *Journal of Tropical medicine*, 1903, p. 347.
2. HABERSHON, *Ibid.*, 1904, p. 8.
3. KERR, *Ibid.*, 1904, p. 195.
4. BRUMPT, *Soc. de Biol.*, 16 avril 1904.

eux par des poisons capables de les altérer [1]. L'éosinophilie par contre est constante. C'est ainsi que Calvert a compté de 6 à 22 éosinophiles pour 100 leucocytes. Chez deux malades étudiés par Gulland, le taux oscillait entre 12 et 7 p. 100; Coles note les proportions de 15 et de 17 p. 100.

Le chiffre était moins élevé dans les observations de Da Costa (3,4 à 9,5 p. 100) comme dans celle de Lothrop et Pratt (4,33 p. 100). Plus récemment Remlinger, chez un malade atteint d'hématochylurie a compté jusqu'à 75 éosinophiles p. 100. L'un de nous, en collaboration avec M. Vaquez, a obtenu le chiffre de 10 p. 100; dans le cas de MM. Sicard et Blais la proportion était de 15 p. 100 [2].

Des faits analogues ont été signalés à propos de la filaria Medinensis (Dudgeon et Child) et chez les chiens porteurs de filaria immitis en Nouvelle-Calédonie (Lang et Noc).

L'éosinophilie accompagne donc les filarioses d'une manière à peu près constante, encore que son intensité soit assez variable (de 75 à 3,4 p. 100). C'est là un fait commun à bien des helminthiases, que le parasite habite le sang (Bilharzia), l'intestin (tœnias), les muscles (Trichine), les viscères (Echinocoque) ou la peau (Ladrerie). Contrairement à ce qu'on observe chez les malades porteurs de tœnia, nous avons noté l'absence des cristaux de Charcot-Leyden dans les matières fécales; Lothrop et Pratt avaient déjà fait une semblable remarque.

En l'état actuel de nos connaissances, il nous est difficile d'expliquer d'une manière satisfaisante les réactions sanguines que nous avons constatées. Les injections d'extraits de tœnia n'ont donné entre les mains de M. E. Weil que des résultats négatifs. Mais, chez notre malade, l'intensité des phénomènes inflammatoires, comparée à la petitesse de la filaire, semble bien démontrer que le parasite n'agit pas seulement comme un corps étranger, mais semble sécréter, en plus, des produits toxiques, capables de provoquer dans le tissu cellulaire comme dans le sang la réaction éosinophilique. Bien que ce soit là une simple hypothèse, il faudrait dorénavant rechercher l'éosino-

1. L'éosinophilie augmente parfois au moment de l'apparition des filaires pour diminuer ensuite dans l'intervalle des accès.

2. CALVERT, A Preliminary report on the Blood in two cases of Filariosis (*Bulletin of the J. Hopkins hosp.* 1902, t. XIII, n° 130). — COLES, The Blood in cases affected with Filariosis and Bilharzia (*Brit. med. Journal*, 1902, p. 1137). — DA COSTA (cité par Coles). — GULLAND, The condition of Blood in Filariosis (*Journal of Tropical med.*, 1903, vol. VI, n° 17). — LOTHROP et PRATT, (A Report of two cases of Filariosis (*American Journ. of med. Sciences*, 1900, t. 120, p. 525). — REMLINGER, Éosinophilie dans la filariose (*Soc. Biolog.*, 24 octobre 1902. — VAQUEZ et CLERC, Éosinophilie dans la filariose humaine (*Soc. de Biol.*, 13 décembre 1902). — SICARD et BLAIS, *Ibid.*, 13 décembre 1902. — WURTZ et CLERC, *Ibid.*, 19 décembre 1903. — DUDGEON et CHILD, Éosinophilia associated with Dracontiasis (*Journ. of Trop. med.*, 1903, p. 253). — LANG et NOC, Les filaires en Nouvelle-Calédonie (*Archives de Parasitologie*, 1903, t. VII, n° 3).

philie locale au niveau des œdèmes et tenter de reproduire expérimentalement les réactions hématiques par l'injection aux animaux d'extraits de filaire.

Nous insisterons enfin sur l'utilité possible de l'examen sanguin en pareilles circonstances. Notre malade avait d'abord été considérée comme rhumatisante et traitée inutilement par le salicylate de soude. Nous pouvons donc nous demander si la recherche de la formule hémo-leucocytaire, pratiquée chez les malades ayant séjourné dans les régions tropicales et porteurs d'œdèmes douloureux mal déterminés, n'entraînerait pas un diagnostic précoce en permettant de dépister la filaire avant même que celle-ci n'ait apparu sous les téguments [1].

1. Nous avons eu, récemment, l'occasion de réexaminer notre malade. L'éosinophilie était remontée au taux de 60 p. 100. Ce symptôme joint à la persistance des douleurs nous empêche d'admettre la guérison définitive.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Le rôle du sel en pathologie, par Ch. Achard, professeur agrégé à la Faculté de médecine, médecin de l'hôpital Tenon (*Œuvre médico-chirurgicale*, n° 39, Paris, 1905, Masson et Cie, éditeurs).

M. Achard, dont les travaux personnels font autorité en pareille matière, expose, en une monographie d'une remarquable clarté, les rôles si importants et si complexes du sel dans l'organisme sain et dans l'organisme malade.

A l'état normal, le sel est très abondant dans les humeurs des animaux supérieurs et dans celles de l'homme. Le milieu dans lequel vivent les éléments cellulaires est assez semblable, à ce point de vue, à un milieu marin. Bunge et Quinton invoquent cette richesse saline du milieu intérieur à l'appui d'une théorie qui soutient l'origine ancestrale marine de la cellule animale.

Dans les plasmas circulants dont l'ensemble forme le milieu vital de l'homme, le sel se trouve au taux à peu près uniforme de 5 à 6 grammes pour 1 000.

Ce fait est d'autant plus remarquable que les aliments naturels et, spécialement les végétaux, sont relativement pauvres en soude et en chlore.

Un homme normal ingère, en France, environ 20 grammes de chlorure de sodium par jour. Il en excrète, quotidiennement, une minime quantité par la sueur et les matières fécales. L'excrétion maxima, la seule véritablement importante, se fait au niveau des glomérules du rein : l'urine contient, en moyenne, 11gr,60 de NaCl pour 1 000.

Il existe un *équilibre chloré normal* car, physiologiquement, on trouve une proportion assez rigoureuse entre Cl ingéré et Cl excrété; grâce à cette balance, la chloruration des humeurs et des tissus reste fixe. C'est là un cas particulier d'un fait très général : la régulation de la composition du sang dont MM. Achard et Lœper ont si minutieusement étudié le mécanisme.

Si le rôle chimique du sel parait assez effacé, il n'en est pas de même de son rôle physique.

Ses molécules, étant les plus petites de l'organisme, sont extrêmement diffusibles. Les solutions salines passent à travers toutes les membranes de l'économie et entraînent nécessairement des déplacements d'eau.

C'est par de semblables déplacements que NaCl assure la fixité de

le concentration moléculaire des différents milieux de l'organisme. Il est, par excellence, le sel régulateur de la pression osmotique.

C'est, suivant l'heureuse expression de M. Achard « une monnaie qui sert aux échanges et circule sans altération » c'est-à-dire sans décomposition ni combinaison.

Capable de rétablir l'équilibre physique il peut également, comme l'ont montré MM. Achard et Gaillard, rétablir l'équilibre chimique.

Comme bien d'autres substances de nature très différente (l'urée, l'adrénaline), il est susceptible d'accroitre la presssion artérielle.

Enfin NaCl semble diminuer la toxicité de certains poisons. Cette action protectrice, nullement spécifique, semble être d'ordre physique.

A l'état pathologique, on peut observer deux états antagonistes et d'une inégale fréquence : l'*hypochloruration*, très rare, l'*hyperchloruration* très commune.

Après avoir consacré quelques lignes à l'hypochloruration (diabète chloruriqne de Teissier et Courmont), M. Achard aborde l'étude de l'*hyperchloruration* ou *rétention de chlorures*.

Tout d'abord, comment faut-il rechercher cette rétention chlorurée?

Le dosage du chlorure de sodium dans le sang ne peut fournir que des résultats illusoires car la teneur du sang en sel n'exprime nullement la teneur en sel de la lymphe interstitielle.

La cryoscopie du sang et des sérosités est impropre à résoudre ce problème car elle renseigne sur la *quantité* et non sur la *nature* des molécules qui font varier le point de congélation.

Basée sur ce fait exact, à savoir que toute augmentation de NaCl entraîne une hyperhydratation et, par suite une élévation pondérale, la méthode des pesées successives est plus propre à permettre de suivre l'évolution clinique d'une rétention chlorurée qu'à dépister sa première apparition.

Le moyen le plus sûr pour dépister la rétention, consiste d'après M. Achard à établir le bilan des entrées et des sorties après introduction, par voie gastrique ou sous-cutanée, d'un supplément de 10 grammes de chlorure de sodium.

A ce propos, M. Achard expose le procédé très simple qu'il a imaginé pour doser cliniquement les chlorures.

Un simple tube d'Esbach est substitué à la burette graduée de Mohr. Le précipité caractéristique est obtenu en versant l'urine additionnée de chromate de plomb sur une quantité fixe de nitrate d'argent au lieu de laisser tomber le nitrate d'argent sur une quantité fixe d'urine additionnée de chromate plombique. Il en résulte une économie appréciable du réactif.

La technique connue, M. Achard étudie les conditions étiologiques de la rétention chlorurée. Elles sont nombreuses : ce sont des infections et surtout la pneumonie, des intoxications, la colique de plomb, l'asystolie, l'urémie et même des névroses telle que l'hystérie.

A propos de l'asystolie, de l'urémie et des néphrites, se pose le curieux problème des rapports de la rétention chlorurée et des œdèmes.

L'étude des modalités cliniques de la rétention conduit à celle des crises chloruriques qui lui font suite et, qui parfois présentent un certain intérêt au point de vue du pronostic.

Pour expliquer le mécanisme de la rétention chlorurée, il est légitime d'invoquer des troubles rénaux, des troubles circulatoires et des troubles nutritifs des tissus.

Dans certains cas, le rôle du rein et de la circulation n'est pas douteux. Mais ce rôle n'est pas absolument universel car la rétention peut, comme l'ont démontré MM. Achard et Gaillard, résulter du simple jeu des forces osmotiques. Elle peut résulter de l'accumulation d'urée.

M. Achard termine sa monographie par l'étude des conséquences morbides de la rétention chlorurée : l'hypertension, l'hydratation des tissus, les hydropisies, les œdèmes et l'hyperalbuminurie.

Exploration des fonctions rénales, (*Étude médico-chirurgicale*), par **J. Albarran**, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, chirurgien des hôpitaux. — 1 vol. grand in-8, de X-604 pages, avec 143 figures et graphiques en couleurs. Prix : 12 fr. (Paris, 1905, Masson et Cie, éditeurs).

Cet important ouvrage est le premier dans lequel on trouve l'exposé critique de tout ce qui a été publié au point de vue médical et chirurgical sur l'exploration des fonctions rénales. Ce travail, complètement original, est basé sur l'étude attentive de plusieurs centaines d'observations personnelles et se distingue par un cachet à la fois scientifique et pratique : chaque procédé d'exploration est exposé dans ses détails techniques, et l'auteur analyse les résultats que chacun d'eux peut donner dans l'étude de la fonction des reins considérée dans son ensemble et dans celle de la sécrétion de chaque rein étudiée isolément.

Nous signalerons très particulièrement toute la partie du livre, absolument nouvelle, qui traite de la *marche des éliminations urinaires* et de la capacité de travail de chaque rein étudiée par le procédé original de la *polyurie expérimentale*. La physiologie normale des fonctions rénales est étudiée d'après des documents humains et expérimentaux nouveaux, et c'est encore sur des documents originaux que sont basées les recherches de physiologie pathologique concernant les différentes maladies des reins : l'érudition de l'auteur, attestée par une importante bibliógraphie qui permet de remonter aux sources, les idées de pathologie générale qui dominent dans maint chapitre, la rigoureuse précision de l'analyse et le cachet pratique et original à la fois des

conclusions font de ce livre une attrayante et instructive introduction à l'étude de la pathologie rénale. M. le professeur Guyon, en le présentant à l'Académie de médecine, a écrit : « Les conceptions de physiologie et de pathologie générales appliquées à l'étude fonctionnelle du rein dans les maladies de cet organe; la généralisation synthétique des faits observés analytiquement, font de ce livre une œuvre nouvelle que liront avec grand profit médecins et chirurgiens. »

L'inanition chez les dyspeptiques et les nerveux. Séméiologie et traitement (*Encyclopédie scientifique des Aide-Mémoire*), par **Mathieu** (**Albert**), médecin de l'hôpital Andral, et **Roux** (**Jean-Charles**), ancien interne des hôpitaux. — Petit in-8° br., 2 fr. 50 ; cart. 3 fr. (Paris, 1904, Masson et Cie, éditeurs).

Signalée dans un grand nombre d'ouvrages, l'inanition, qui est pourtant une complication des plus fréquentes et souvent des plus méconnues des états nerveux et dyspeptiques, n'avait pas été, jusqu'à présent, l'objet d'une étude d'ensemble. MM. Mathieu et Roux ont voulu résumer les données acquises sur ce sujet, tout en exposant les résultats de leur expérience personnelle.

Ainsi, dans l'étude physiologique de l'alimentation insuffisante et de son retentissement sur l'organisme, après avoir rappelé les travaux de leurs devanciers, ces auteurs signalent l'état saburral de la langue et l'atonie gastrique, symptomatiques de l'inanition ; ils insistent sur la diminution de la matité hépatique qui, en dehors de toute affection propre du foie, mesure pour ainsi dire le degré de la restriction alimentaire.

Mais la partie la plus étendue de ce travail est consacrée à l'étude de trois grandes variétés de malades neuro-dyspeptiques particulièrement sujets à l'inanition : les neurasthéniques, les hystériques, les dégénérés.

Le neurasthénique procède logiquement, réduit son alimentation parce qu'il souffre, parce qu'il n'a pas d'appétit et qu'il se trouve en meilleur état lorsqu'il ne mange pas.

Chez les hystériques, il existe toujours une véritable perversion de la volonté, mais l'inanition peut être primitive ou secondaire aux vomissements incoercibles, d'où deux formes différentes dans leurs symptômes et leur traitement.

Enfin, parmi les dégénérés qui s'alimentent insuffisamment en vertu de troubles dyspeptiques, on distingue deux types principaux : les mélancoliques et les hypocondriaques.

Chacune de ces formes est étudiée avec de nombreux exemples cliniques à l'appui. Quant au traitement, il comporte souvent des diffi-

cultés imprévues. Les procédés de démonstration logique qui suffisent à remettre un neurasthénique sur le droit chemin sont à peu près sans effet sur l'hystérique et laissent indifférent le dégénéré. En présence d'un de ces malades, le médecin ne doit pas hésiter sur la conduite à suivre. Tous les détails du traitement sont exposés dans le dernier chapitre du travail de MM. Mathieu et Roux.

Les Bactéries de l'air, de l'eau et du sol, par **M. E. Bodin**, Professeur de Bactériologie à l'Université de Rennes. — Petit in-8 (19 × 12) avec 2 fig. (*Encyclopédie scientifique des Aide-Mémoire.*) Broché. 2 fr. 50. — Cartonné. 3 fr.

Ce volume est la suite de celui qui a été publié sur la *Biologie générale des Bactéries;* son but est de montrer l'œuvre considérable que les bactéries accomplissent dans le monde où elles assurent l'équilibre constant entre la matière vivante et la matière inerte.

Mieux que tout autre, un aperçu sur les microbes de l'air, de l'eau et du sol se prête à cette démonstration; il se rattache, en outre, à cette étude une série de questions dont l'intérêt n'échappera à personne et parmi lesquelles il convient de citer : la génération spontanée, la propagation des maladies microbiennes par l'air et par les eaux, les phénomènes microbiens de la fermentation des matières organiques, ou putréfaction, et enfin le problème de l'épuration biologique des eaux d'égouts.

Traité de l'alcoolisme, par les Drs **H. Triboulet**, Médecin des hôpitaux de Paris, **Félix Mathieu**, Médecin de l'assistance à domicile et **R. Mignot**, ex-chef de clinique à la Faculté de Paris, Médecin des asiles publics d'aliénés. Préface de M. le professeur **Joffroy.** — Un vol. in-8°, de 480 p. (Paris, 1905, Masson et Cie, éditeurs).

La littérature médicale manquait d'un ouvrage vraiment scientifique exposant dans son intégralité le vaste sujet de l'alcoolisme. Le volume que font paraître MM. Triboulet, Mathieu et Mignot vient combler cette lacune. Les auteurs, spécialistes de la question, ont visé surtout à l'exactitude dans la documentation et à l'impartialité dans la critique.

Le livre s'ouvre sur de copieuses et solides notions générales, empruntées à la chimie, à la microbiologie et à la toxicologie, notions qui mettent d'emblée en lumière l'agent morbifique aux multiples travestissements.

La physiologie et la pathologie, qui viennent ensuite, n'ont pas été traitées, comme il est coutume dans les livres d'enseignement, sous la

forme dogmatique, et pour cause : trop de points restent encore mal élucidés, trop d'autres sont controversés. La vérité, en l'espèce, ne s'imposera qu'à coups de faits : ce sont des faits, dont bon nombre d'observations personnelles, que les auteurs accumulent dans ces chapitres.

Facteur banal de délits et de crimes, fléau social, l'alcool méritait encore l'honneur des importants chapitres de médecine légale et de prophylaxie sociale qui lui ont été consacrés, et dont la lecture instruirait particulièrement nos législateurs.

Les conclusions qui terminent l'ouvrage étaient la sanction obligée de cette minutieuse étude de pathologie médico-sociale. Nul doute que tout lecteur sans parti pris n'y souscrive.

L'Ankylostomiase maladie sociale (*Anémie des mineurs*). Biologie, clinique, traitement, prophylaxie, par **A. Calmette**, Membre Correspondant de l'Institut et de l'Académie de médecine, directeur de l'Institut Pasteur de Lille, et **M. Breton**, Chef de clinique médicale à la Faculté de médecine, Assistant à l'Institut Pasteur de Lille. — 1 vol in-8°, avec figures dans le texte, cartonné toile (Paris, 1905, Masson et Cie, éditeurs).

L'Ankylostomiase est une maladie parasitaire et contagieuse, très commune dans les pays chauds et qui, en Europe, s'observe exclusivement dans les exploitations houillères où elle a pris, depuis quelques années, une extension tellement considérable que l'on est obligé d'envisager la nécessité d'arrêter la diffusion de cette maladie par des mesures énergiques d'ordre social. MM. Calmette et Breton, de l'Institut Pasteur de Lille, ont cru bon de réunir en un petit volume tout ce qui est actuellement connu sur la question de l'ankylostomiase.

Les médecins trouveront dans la première partie, plus spécialement médicale, tout ce qui concerne l'histoire clinique de l'ankylostomiase, la biologie de son parasite, son diagnostic et son traitement. — Un chapitre, très documenté, sur les étapes de la lutte ankylostomiasique en Allemagne, pays encore plus éprouvé que le nôtre par ce fléau minier, a été écrit par M. E. Fuster, secrétaire général de l'Alliance d'Hygiène sociale.

Le Gérant : PIERRE AUGER.

17e Année. **Mai 1905.** **N° 3.**

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

LES GREFFES DE MUQUEUSES ET LA PATHOGÉNIE DES CAVITÉS KYSTIQUES

PAR

M. Paul CARNOT

Depuis plusieurs années, nous étudions les principales conditions biologiques nécessaires à la transplantation et à la prolifération des différentes cellules de l'organisme.

Nous avons, tout d'abord, pris pour objet d'études la greffe des cellules épidermiques : ce sont, en effet. les plus accessibles, les plus résistantes et, par là même, les plus faciles à transplanter. En utilisant la coloration normale de certaines cellules[1], nous avons pu suivre avec précision les étapes successives et la destinée ultérieure de la greffe : une transplantation de peau noire sur peau blanche donne lieu à une tache noire, en évolution progressive, dont on peut très facilement suivre et mesurer quotidiennement les dimensions, cette mesure étant la mesure même de la prolifération cellulaire. Une pareille méthode permet donc de suivre l'évolution de la greffe et les influences qui agissent sur elle. On peut, par cette technique, analyser les différences que se manifestent suivant l'état antérieur du gref-

1. P. CARNOT, le Mécanisme de la Pigmentation, *Thèse de Doctorat ès Sciences*, Paris, 1896.

fon et du porte-greffe, préciser le rôle de la nutrition, de l'âge, de la couleur, etc.; par exemple, on constate que l'évolution d'une greffe cutanée est beaucoup plus rapide et plus intense sur l'organisme même qui l'a fournie que sur un autre organisme porte-greffe, aux humeurs duquel la cellule transplantée n'est pas encore adaptée. On constate, également, que la greffe de cellules prélevée sur un animal jeune prolifère plus rapidement que celle de cellules prélevées sur un animal âgé, etc.

Dans une série d'autres travaux[1], restés en partie inédits, nous avons étudié l'évolution des greffes pratiquées avec des cellules beaucoup plus différenciées et beaucoup plus fragiles. Lès greffes de cellules hépatiques, rénales, pancréatiques, ne nous ont donné, dans la grande majorité des cas, que des résultats transitoires et se sont plus ou moins rapidement résorbées. Dans quelques rares cas seulement, nous avons assisté à un effort prolifératif plus ou moins énergique, ayant parfois abouti à la production de petits adénomes, et même, dans un cas, à la production d'un adénome kystique; R. Marie, conjointement à nous, est arrivé pour le rein aux mêmes résultats. Mais ces faits sont exceptionnels et, le plus souvent, les greffes subissent rapidement une régression complète.

Avec certaines glandes, moins fragiles, et surtout moins symbiotiques, les greffes paraissent cependant évoluer un peu plus favorablement : tel est le cas de l'ovaire, de la glande surrénale et de la glande thyroïde. A cet égard, les récentes recherches de M. et Mme Christiani, sur la greffe thyroïdienne, donnent de précieuses indications. Mais la réussite de ces greffes est encore très aléatoire.

Aussi avons-nous cherché à greffer d'autres cellules d'une évolution plus constante et, partant, d'une étude relativement plus aisée[2].

Étant donné qu'une cellule paraît se greffer d'autant

1. P. Carnot, Les Régénérations d'organes Paris, 1900, et : Exposé des titres, Paris, 1904.

2. P. Carnot, *C. R. Soc. de Biol.*, 25 juin 1904, 28 octobre 1904, 20 janvier 1904.

plus facilement qu'elle est moins différenciée et moins fragile, nous avons cherché à obtenir des greffes persistantes avec les cellules muqueuses. Ces cellules sont, en effet, très peu fragiles, et elles ont une puissance proliférative extrême; leur importance physiologique est, d'autre part, considérable.

Les cellules muqueuses sont, en effet, par suite de leur situation et de leur rôle physiologique, exposées à toute une série d'attaques, mécaniques ou chimiques, qui exigent d'elles une grande résistance. Par exemple la cellule uretérale ou vésicale est en contact permanent avec un liquide toxique, l'urine. La cellule biliaire est, également, baignée constamment par la bile, liquide essentiellement cytolytique. Enfin les cellules du tractus gastro-intestinal sont constamment exposées à des traumatismes produits par les corps étrangers ingérés, et à des actions toxiques déterminées par ces corps, par les sucs digestifs, et par l'innombrable flore microbienne qui les entoure.

Pour résister à toutes ces causes permanentes de destruction, les cellules des muqueuses doivent être tout particulièrement robustes et vivaces : elles doivent également proliférer activement pour assurer rapidement la réparation des territoires altérés. Or, ces deux qualités sont précisément celles que l'on doit rechercher pour obtenir des greffes vigoureuses et persistantes.

Nous avions, d'ailleurs, au cours de recherches poursuivies, avec M. Cornil[1], sur les réparations des canaux et des cavités, constaté, maintes fois, l'extrême puissance proliférative des épithéliums muqueux.

Nous avions, d'autre part, observé, lors de ces réparations, un processus de greffes spontanées, qui déjà nous indiquait, de la part de ces cellules, une grande aptitude à coloniser dans des conditions anormales.

En effet, après incision de l'uretère, de la vessie ou de la vésicule biliaire, on constate, immédiatement, une oblitération provisoire, réalisée soit par simple adhérence de

1. Cornil et Carnot, *Arch. de méd. expérim.*, 1898 et 1899.

fibrine, en cas de plaie minime, soit par accolement des organes voisins ou de l'épiploon si la perte de substance est plus considérable. Sur cette charpente provisoire, l'épithélium muqueux se régénère très rapidement, par glissement au niveau des bords, et aussi par un processus de greffes spontanées en différents points assez éloignés des bords. Ces greffes spontanées résultent du décalque de certaines cellules de l'ancienne paroi sur la nouvelle : ainsi s'essaiment une série d'îlots cellulaires qui s'agrandissent progressivement, vont à la rencontre les uns des autres et raccourcissent beaucoup, par là même, la durée totale de la réparation. Ce curieux processus de greffes spontanées est, en réalité, comparable à celui des greffes cutanées chirurgicales, réalisées artificiellement à la surface des plaies étendues, pour diminuer le temps nécessaire à la réparation. Or un pareil mécanisme indique, de la part de ces épithéliums, une facilité remarquable à se greffer anormalement; il nous permettait, en tous cas, d'espérer pratiquement une certaine constance dans la réussite des greffes muqueuses.

Nous avons étudié, méthodiquement, l'évolution des greffes muqueuses, en suivant, autant que possible, l'ordre de leur différenciation : nous avons réalisé, d'abord, des greffes de cellules vésicales, celles-ci étant encore peu compliquées et peu spécialisées ; nous avons, ensuite, réalisé des greffes de cellules biliaires, très remarquables par leur activité proliférative ; enfin, nous avons greffé les différentes cellules de l'intestin et de l'estomac, celles-ci étant adaptées à un but physiologique beaucoup plus précis et ayant, par là même, subi une différenciation beaucoup plus délicate. Nous avons observé, avec ces types cellulaires variés, un certain nombre de différences, mais aussi certains caractères communs : le plus net est certainement la tendance générale des greffes muqueuses à constituer des cavités kystiques et polykystiques. Ce fait général, qui est en rapport avec les propriétés fondamentales des muqueuses de recouvrement de ne pouvoir adhérer à elles-mêmes, nous paraît avoir une certaine importance en Cytologie générale et en Anatomie Pathologique ; il est susceptible, notamment, d'ex-

pliquer différents points relatifs à la pathogénie des formations kystiques et polykystiques.

TECHNIQUE. — La technique que nous avons suivie au cours de ces recherches est, en réalité, fort simple :

Nos expériences ont toutes été faites sur le chien. La cellule muqueuse à greffer était prélevée sur le vivant, par raclage ou par abrasion, aussi mince que possible, de la couche superficielle de la muqueuse, celle-ci étant réséquée chirurgicalement. La transplantation était, le plus souvent, immédiatement réalisée; si un certain délai était rendu nécessaire pour les opérations successives, le lambeau à greffer était immergé dans l'eau salée physiologique, oxygénée et maintenue à 37°, ou dans le liquide de Locke.

On choisissait, comme porte-greffe, tantôt l'animal lui-même qui avait fourni le greffon, tantôt un autre animal de même espèce. Ce choix a une importance considérable pour la réussite des greffes. Nous avons, en effet, constamment observé que leur évolution était incomparablement meilleure chez l'animal même d'où provenaient les cellules greffées que chez un autre animal, fût-il pris dans les conditions les plus voisines d'âge et de race.

Cette remarque a une portée très générale. Nous l'avions déjà faite à propos des greffes de peau pigmentée; mais le fait est plus net encore et plus constant avec les greffes de muqueuse. Tandis que les greffes pratiquées chez le même animal donnent, très régulièrement, des résultats positifs, et que les échecs sont, en réalité, assez rares, les greffes croisées, pratiquées chez un autre animal de même espèce, donnent régulièrement des résultats négatifs et ce n'est qu'exceptionnellement que l'on assiste à leur évolution, toujours peu luxuriante.

La greffe était pratiquée en différents endroits. Parfois le lambeau était déposé à la surface du mésentère ou de l'épiploon. Mais cette technique permet difficilement de maintenir la greffe en place et d'en repérer la position. Pour ces raisons et aussi par suite des adhérences péritonéales qui peuvent se produire, un assez grand nombre de greffes ne

sont plus retrouvées, après un certain temps, ou distinguées entre elles si l'on en a pratiqué plusieurs. Aussi, préférons-nous déposer la greffe à la surface séreuse de l'estomac ou de l'intestin. On peut ainsi réaliser successivement un grand nombre de greffes d'épithéliums différents sur divers segments intestinaux, sans craindre aucune confusion ultérieure. Pour maintenir en place le lambeau greffé, sans abandon d'aucun fil ou corps étranger, on l'engage sous un pont séreux pratiqué en passant un bistouri en séton au-dessous de la couche superficielle. Cette manœuvre a l'avantage, non seulement de maintenir la greffe en place, mais aussi d'abraser la surface porte-greffe et de déterminer un léger suintement séreux, au niveau d'une région très vascularisée : ainsi est assurée la nutrition de la greffe avant l'établissement d'une nouvelle circulation.

En raison de ces multiples avantages, la méthode que nous venons d'indiquer nous a donné une proportion de succès beaucoup plus forte que les autres.

Dans quelques cas, et principalement pour les greffes de muqueuse biliaire, nous avons enfoncé, dans la profondeur des organes, du foie tout particulièrement, un lambeau de muqueuse. Il se produisait ultérieurement un développement intra-hépatique de la greffe, aboutissant à la production des kystes intra-parenchymateux.

Un point que nous avons cru plusieurs fois constater, sans avoir cependant encore une certitude absolue à son égard est le suivant : il nous a semblé que la greffe évoluait d'autant mieux que son emplacement était moins éloigné de son emplacement naturel. Par exemple, une greffe de muqueuse gastrique évolue mieux à la surface séreuse de l'estomac qu'une greffe de muqueuse intestinale, biliaire ou vésicale ; une greffe de muqueuse biliaire évolue mieux au niveau du duodénum qui en représente la source embryogénique, qu'au niveau de l'iléon. Mais une démonstration plus complète de ce fait serait nécessaire, étant donnée l'interprétation assez délicate qu'il soulève.

La durée d'évolution des greffes a été assez différente suivant les cas. Ne pouvant observer, sur le même animal,

le développement progressif d'une même greffe, ainsi que nous l'avions fait pour les greffes cutanées superficielles, nous avons sacrifié nos animaux à des périodes différentes, comprises entre quelques heures et plusieurs mois ; mais nous n'avons pas encore suivi la destinée ultérieure des greffes au bout de plusieurs années. De ce fait, nous sommes encore obligés à certaines réserves ; car, de ce que les greffes étaient encore en évolution progressive au bout de quelques mois, il ne s'ensuit pas que l'évolution progressive doive durer plusieurs années. Peut-être aurait-on assisté, au bout d'un temps plus long, à une phase régressive ultérieure ; peut-être, au contraire, se serait-il produit des néoformations tardives. Nous reviendrons plus tard, s'il y a lieu, sur l'évolution à longue portée des différentes greffes muqueuses.

Parmi les diverses muqueuses que nous avons greffées : les unes sont d'origine ectodermique (vessie), les autres d'origine endodermique (muqueuse gastrique, intestinale, biliaire, etc.). Les unes ont un épithélium encore peu différencié (muqueuse vésicale). D'autres ont un épithélium déjà plus spécialisé (muqueuse biliaire). D'autres enfin ont un épithélium comprenant un assez grand nombre de types cellulaires différents : tel est l'épithélium gastrique ; dans ce dernier cas, nous verrons se produire au cours de l'évolution de la greffe, une substitution cellulaire telle que les éléments les plus délicats tendent à disparaître et sont remplacés par les éléments les moins fragiles.

Nous étudierons successivement les résultats fournis par la greffe de ces différents types cellulaires, en commençant par les moins différenciés et les moins fragiles.

I. — GREFFES DE MUQUEUSE VÉSICALE

Les cellules vésicales, prélevées suivant la technique que nous avons indiquée et greffées à la surface de l'intestin, donnent naissance à des kystes, plus ou moins volumineux, dont les dimensions sont variables suivant l'âge du kyste et surtout suivant son évolution plus ou moins active : en

effet, contrairement à ce que l'on aurait pu supposer, les kystes les plus gros ne sont pas toujours les plus âgés et bien souvent nous avons observé des différences de volume sans aucun rapport avec les différences chronologiques.

Les dimensions des kystes varient beaucoup suivant les cas. Tantôt il s'agit de petits kystes de la grosseur d'un grain de mil. Tantôt au contraire, il s'agit de kystes beaucoup plus volumineux, dont les dimensions dépassent celles de l'intestin auquel ils sont accolés et qu'ils refoulent : ils peuvent alors atteindre un volume supérieur à celui d'une noisette ou même d'une noix.

Plusieurs de ces cavités kystiques ont une tendance évidente à la multiloculation : certaines ont déjà de petits kystes accolés à la grande cavité et qui communiquent avec elle.

La surface extérieure du kyste est, par là même, tantôt régulièrement sphérique, tantôt, au contraire, aplatie dans le sens transversal, tantôt enfin inégale et multilobée. Cette surface est généralement adhérente, au moins par un point, à l'épiploon, qui peut lui constituer un pôle supérieur; elle n'est pas adhérente aux autres anses intestinales ou aux organes voisins.



Fig. 1. — Greffe de muqueuse vésicale sur l'estomac (15 jours).

Il s'est produit une cavité kystique *V*, reposant sur la paroi gastrique *Es*, et adhérente par le sommet à l'épiploon *Ep*. Décalque, grossi deux fois, de la section médiane du kyste.

Sa base d'implantation sur l'intestin est tantôt large (fig. 1), tantôt plus ou moins pédiculée. Dans le premier cas, il s'est produit un refoulement de l'intestin par le kyste, celui-ci ayant une pression considérable et se développant excentriquement en se coiffant de l'intestin; aussi la lumière de l'intestin est-elle souvent alors excavée en croissant et parfois rétrécie au point d'entraver la traversée digestive. Dans d'autres cas, au contraire, la base du kyste est plus étroite : celui-ci a sa paroi qui lui est propre et tend à se pédiculer.

Le contenu du kyste est constitué par un liquide transparent, presque incolore, qui s'échappe avec grande force à l'ouverture de la poche; on constate, d'autre part, principalement à l'examen histologique, une petite quantité de mucus.

L'étude histologique[1] des cavités kystiques ainsi développées comprend l'examen du stroma et de l'épithélium.

Le stroma de la poche est constitué, du côté de l'estomac ou de l'intestin, par la paroi digestive. Celle-ci est souvent refoulée par le développement du kyste; elle est, de plus, étirée et ses couches musculeuses notamment paraissent moins épaisses et moins denses qu'à l'état normal. La muqueuse ne présente aucune trace d'inflammation aiguë. Parfois, nous avons constaté, dans la nouvelle paroi conjonctive, des placards cartilagineux typiques : il est assez difficile de s'en expliquer la genèse; mais le fait n'en est pas moins à signaler. L'existence de placards cartilagineux a d'ailleurs été déjà signalée à la surface de l'intestin, en particulier par M. Quénu.

Le toit du kyste, qui représente la paroi nouvelle, est souvent constitué par l'épiploon que l'on reconnaît à ses masses graisseuses et qui est doublé, vers l'intérieur, d'une mince couche de tissu conjonctif étiré et feutré. Une partie de la nouvelle paroi, qui constitue le dôme du kyste, présente des fibres musculaires et provient, par conséquent, des tuniques intestinales ou stomacales refoulées : en effet, la cavité kystique étant constituée et la poche continuant à se distendre progressivement, la nouvelle paroi, peu extensible, n'a pas assez d'étoffe pour couvrir la poche et tire à elle une partie des tuniques intestinales voisines et de leurs fibres musculaires.

1. L'étude histologique des parois kystiques demande, pour être menée à bien, une bonne fixation de l'intérieur du kyste. Or, les fixateurs ne pénètrent guère dans le kyste, si celui-ci n'est pas ouvert, et, s'il est ouvert, il revient sur lui-même et ne conserve pas sa forme initiale, distendue par le liquide. C'est pour éviter ces inconvénients que nous avons pris soin, dans un grand nombre de cas, de piquer l'intérieur du kyste avec une aiguille de Pravaz, d'aspirer le contenu du kyste, et de le remplacer par l'injection immédiate d'une égale quantité de liqueur de Flemming : cette petite manœuvre est très facile lorsqu'il n'y a pas trop de mucosités. On obtient ainsi des fixations parfaites, sans aucune déformation du kyste.

L'épithélium tapisse très rapidement toute la cavité kystique. Dans les pièces de 8 jours, on constate encore des interruptions qui ne sont pas comblées, et l'on observe alors, en plein travail, la prolifération épithéliale. Celle-ci se produit, sur les bords, par un glissement progressif de l'épithélium; loin des bords, on observe, sur la paroi nouvelle du kyste, des îlots épithéliaux séparés, analogues à ceux



FIG. 2. — Greffe de muqueuse vésicale sur l'estomac (4 jours).

Cette figure représente le début du processus : on voit de quelle façon la greffe adhère à la paroi gastrique ; la surface voisine n'est pas encore tapissée d'épithélium, mais on constate déjà une certaine tendance de l'épithélium greffé à la prolifération et au bourgeonnement.

que nous avions figurés, avec M. Cornil, dans la réparation des muqueuses, et qui proviennent du décalque et de la greffe de l'épithélium primitif sur la nouvelle paroi.

Le tapissement de l'épithélium se fait donc, pour ces cavités kystiques comme pour les organes régénérés, par un triple processus de glissement sur les bords, de greffe par décalque et de multiplication cellulaire. Les mitoses sont, cependant, assez rares.

Si le kyste n'est pas encore complètement tapissé d'épi-

thélium, on constate, sur la paroi mince qui sert de voûte au kyste, que l'épithélium est peu fourni, présente une seule rangée de cellules et que celles-ci sont aplaties, très peu hautes et développées en largeur à la façon d'un endothélium; cet aspect peut faire hésiter, au début, à reconnaître l'épithélium vésical; cependant, on saisit très facilement les termes de passage dans lesquels l'épithélium se



Fig. 3. — Greffe de muqueuse vésicale sur l'intestin (42 jours).

Il s'est produit une cavité kystique assez considérable dont la figure représente une partie : en bas, paroi kystique accolée à l'intestin, comprenant la muqueuse greffée; en haut, paroi kystiqne néoformée, à épithélium plus bas et moins tassé. Au point de rebroussement, légère tendance à l'invagination de l'épithélium. Cette pièce présentait, en outre, dans le chorion de la paroi kystique des plaques cartilagineuses, non représentées sur la figure.

relève, devient cubique, et prend finalement les formes allongées habituelles.

Au bout d'un certain temps (20 à 30 jours), le revêtement épithélial devient plus fourni; les cellules se redressent, se tassent, se bousculent, et il se produit alors des irrégularités de surface, des saillies et des éperons cellulaires qui se constituent malgré la pression considérable du liquide; ceci montre nettement que l'aplatissement cellulaire que nous signalions est dû, non pas à la pression excentrique du kyste, mais au glissement de l'épithélium,

qui prend de ce fait des formes de reptation, le faisant ressembler aux endothéliums.

Très fréquemment, au niveau de la greffe initiale surtout, on observe une végétation luxuriante de l'épithélium; celui-ci s'épaissit sur un grand nombre de couches : il bourgeonne et, par places, il pousse des prolongements creux, multiples, juxtaposés, différemment contournés, ayant un aspect particulièrement vivace; ces figures de prolifération extrême sont généralement moins intenses pour les greffes



Fig. 4. — Greffe de muqueuse vésicale sur l'intestin (15 jours).

La paroi kystique est représentée au voisinage du point de rebroussement : on voit l'épiploon avec ses masses adipeuses, et aussi les fibres musculaires intestinales, entraînées dans la nouvelle paroi par le développement excentrique du kyste; l'épithélium de revêtement du kyste s'invagine assez profondément et tend à constituer de petits kystes secondaires.

de vessie que pour d'autres greffes muqueuses, celles de la vésicule biliaire par exemple.

Les invaginations épithéliales se développent en quelques points de prédilection, surtout au point de rebroussement de la muqueuse. Elles peuvent s'élargir, se distendre de liquide et donner lieu à la formation de petits kystes secondaires, surajoutés au kyste principal; il y a donc là, par places, un début de formation polykystique. Ces cavités restent-elles indépendantes par la suite? Dans certains cas, il semble qu'elles se fusionnent : en se dilatant, elles agrandissent alors leurs orifices de communication, constituant ainsi les éperons et les brides en croissant que l'on observe parfois à l'intérieur des grands kystes. Mais, dans

d'autres cas, au contraire, elles semblent conserver leur individualité et constituent de multiples cavités kystiques juxtaposées. Parfois enfin on constate une série de petits kystes distincts les uns des autres depuis leur origine.

En résumé, les greffes d'épithélium vésical, pratiquées à la surface de l'estomac ou de l'intestin, donnent naissance à des kystes de dimensions variables; ces kystes vésicaux sont caractérisés surtout par leurs grandes dimensions et par le refoulement des parties voisines, par la minceur de leurs parois, par une faible tendance à la multiloculation, par un contenu peu riche en mucine. Leur évolution est progressive, avec organisation de plus en plus dense et de plus en plus parfaite, tout au moins pendant les premiers mois; on ne constate, pendant les premiers mois, aucune tendance à la régression spontanée.

II. — GREFFES DE MUQUEUSE BILIAIRE

La muqueuse biliaire a une activité proliférative extrême. Chez le chien, on sait combien cette muqueuse tend à pousser, en tous sens, des prolongements très finement arborisés. D'autre part, la réparation des plaies de la muqueuse biliaire se fait avec une extrême rapidité, et il n'est pas rare de constater à l'endroit de la cicatrice, ainsi que nous l'avons maintes fois observé avec M. Cornil, une telle végétation épithéliale que les formes ainsi développées ont une véritable apparence néoplasique. Ces caractères se retrouvent dans l'évolution, très luxuriante, des greffes biliaires.

Les greffes de muqueuse biliaire ont été pratiquées, comme les greffes vésicales, à la surface de l'estomac ou de l'intestin; nous avons, d'autre part, pratiqué des greffes biliaires en plein parenchyme hépatique.

Les résultats obtenus ont été presque constamment positifs, lorsqu'il s'est agi d'une muqueuse biliaire greffée sur l'animal même à qui on l'avait extirpée; ils ont été presque constamment négatifs chez les autres animaux.

Nous avons cherché à pratiquer des greffes en série : la muqueuse du kyste, résultant d'une première greffe, étant greffée à nouveau, etc. Nous n'avons jusqu'ici obtenu aucun résultat, fait à rapprocher du résultat, négatif également, observé à la suite des greffes épidermiques que nous avions pratiquées en série.

La greffe biliaire, en se développant, détermine, elle aussi, des tumeurs kystiques et polykystiques, obéissant à la loi générale que nous avons formulée. Mais les kystes ainsi développés sont beaucoup moins volumineux que les kystes vésicaux.

Leurs dimensions sont, en effet, rarement supérieures à celles d'un gros pois, ou tout au plus d'un gland; ceci tient vraisemblablement à la sécrétion, beaucoup moins abondante, qui se produit à l'intérieur du kyste. En effet, tandis que, dans les kystes vésicaux, il se produisait un liquide très fluide, sous forte pression, distendant, en tout sens, les parois kystiques et les gonflant au maximum, dans les kystes biliaires il se produit, au contraire, une sécrétion minime, compacte, très peu fluide, colloïdale, et donnant l'impression d'un contenu solide, à tel point que, dans les premiers cas observés macroscopiquement, nous hésitions sur la nature kystique de la néoformation, celle-ci apparaissant pleine et verdâtre, et ne rappelant que de loin les kystes vésicaux ou gastriques.

Ce contenu compact, sécrété en petite quantité, ne peut distendre, en tous sens, les parois du kyste; aussi les kystes restent-ils petits, et ne prennent-ils pas la forme ronde si fréquemment observée pour les kystes vésicaux.

Les tumeurs ainsi constituées sont, par contre, fréquemment pédiculées, n'adhérant aux tuniques intestinales que par un pied fort étroit, constituant ainsi une petite vésicule, libre sur tout son pourtour, flottant sur la cavité péritonéale et dont le grand diamètre est perpendiculaire à l'axe intestinal.

Ainsi, tandis que le kyste vésical, globuleux, à parois minces, à contenu liquide, reproduit, en miniature, une vessie accolée à l'intestin, le kyste biliaire piriforme, à

parois épaisses et végétantes, à contenu dense, fait plutôt songer à la reproduction en miniature d'une vésicule biliaire.

D'autres greffes biliaires, à la vérité, semblent beaucoup plus largement adhérentes à la tunique externe de l'intestin.

Les greffes abandonnées à l'intérieur du foie ne sont mises en évidence que par une série de coupes de l'organe; leurs dimensions, assez restreintes, sont à peu près les mêmes que celles des greffes extériorisées à la surface de l'intestin. Elles sont souvent arrondies et sont entourées d'une large gangue de tissu conjonctif assez lâche.

Le contenu de ces différents kystes est, ainsi que nous venons de le voir, assez consistant, pâteux, presque solide; il est généralement coloré en vert ou en jaune, ayant, par conséquent, une teinte franchement bilieuse. A l'examen histologique, on constate également la présence de bile.

Quelle est l'origine de cette bile intra-kystique? La greffe d'un épithélium biliaire ayant déterminé un kyste sans communication avec le foie ou les voies biliaires, on pouvait se demander si la muqueuse de la vésicule biliaire n'a pas, par elle-même, un pouvoir biligénique et si la bile intra-kystique n'est pas une sécrétion de la muqueuse greffée. Mais cette hypothèse, quelque séduisante qu'elle paraisse, ne nous semble pas devoir être acceptée. On sait, en effet, que, lorsque la vésicule est isolée d'avec les voies biliaires, et que l'on pratique une fistule vésiculaire, le liquide qui s'écoule, et qui comprend la sécrétion intégrale de la muqueuse vésiculaire, n'est nullement teinté en vert et ne contient pas les éléments de la bile; nous avons notamment observé le fait chez un malade du service de M. Gilbert porteur d'une fistule vésiculaire. Par conséquent, la muqueuse biliaire, qu'elle soit intacte ou transplantée, ne paraît pas capable de fabriquer de la bile.

D'autre part, l'examen histologique des kystes biliaires montre que le pigment, assez abondant, qu'on y trouve est rejeté au centre du kyste et qu'il est séparé de la paroi par une couche stratifiée de pseudo-mucine biliaire; par conséquent, la véritable sécrétion de la muqueuse greffée ne contient pas de pigment biliaire et contient surtout de la pseudo-

mucine ; il est probable que la bile que l'on trouve au centre du kyste provient du fond des cryptes de la muqueuse et qu'elle a été expulsée et repoussée concentriquement par la sécrétion muqueuse ultérieure.



FIG. 5. — Greffe de muqueuse biliaire sur l'intestin (35 jours).

L'évolution de la greffe a déterminé une néoformation polykystique : en haut de la figure, petit kyste végétant dont l'épithélium a proliféré et a déterminé des végétations dendriformes et des invaginations ; au-dessous, kyste plus grand avec bourgeonnement de l'épithélium et constitution de végétations dendriformes ; en bas, invaginations épithéliales tendant à constituer de nouveaux kystes encore très petits.

Quoi qu'il en soit, c'est en partie à cette bile concrétée, en partie à la pseudo-mucine, que le contenu du kyste doit son aspect pâteux et demi-solide.

Cet aspect explique comment l'épithélium biliaire peut, en s'appuyant sur ce contenu demi-solide, végéter à l'intérieur du kyste, sous forme d'arborisations ramifiées et délicates, parfois anastomosées, parfois tendues en pont d'une paroi à l'autre, et toujours d'une extrême ténuité. Ces végétations peuvent segmenter la grande cavité en une série de cavités secondaires. Parfois même, on observe un certain nombre de petites cavités juxtaposées, communiquant ou non entre elles, et réalisant des formations polykystiques. Enfin, dans d'autres cas, la grande cavité kystique prend un aspect aréolaire, segmentée par de nombreuses

brides et cloisons dirigées en tous sens, en multiples alvéoles de formes et de dimensions irrégulières (fig. 7).

L'aspect des cavités kystiques intra-hépatiques, obtenues par la greffe profonde de muqueuse biliaire dans l'intérieur du foie, est également, tantôt celui d'une petite cavité unique, de la grosseur d'un pois, remplie d'un contenu verdâtre, tantôt celui d'un polyadénome kystique ou même des petits angiomes biliaires.

L'étude microscopique de ces diverses formations montre que les cavités kystiques ou polykystiques sont tapissées, sur toute leur surface, d'un épithélium biliaire caractéristique, très luxuriant, et, par là même, très facilement reconnaissable. Cet épithélium est extrêmement vivace: il est d'abord systématiquement et uniformément disposé à la surface de la nouvelle paroi; mais il prolifère bientôt très activement, en surface et en profondeur.

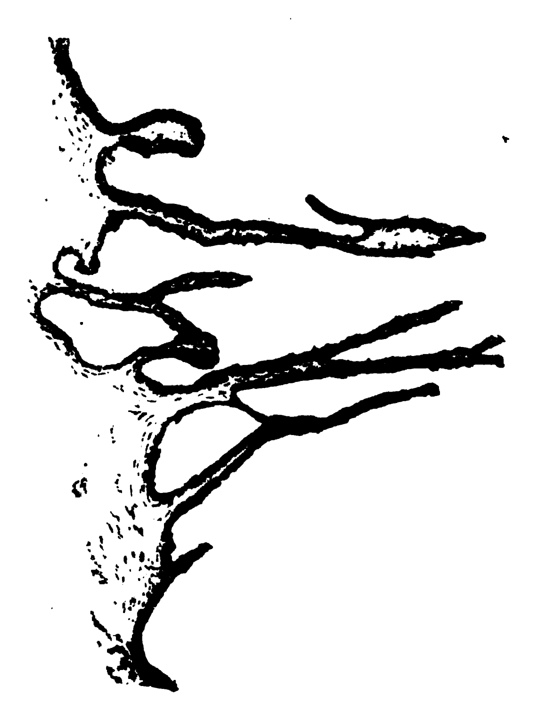


FIG. 6. — Greffe de muqueuse biliaire sur l'estomac (35 jours).

Le même animal était porteur de quatre cavités kystiques produites par le développement de greffes différentes. La figure représente le détail de l'épithélium, sur la paroi kystique opposée à l'intestin. On voit, notamment, des néoformations végétantes d'aspect très caractéristique.

En surface, l'épithélium proliféré réalise successivement une série de crêtes (fig. 6), dirigées en tous sens, se croi-

sant de diverses manières, et donnant, assez rapidement, à la muqueuse, un aspect aréolaire. Ces crêtes sont minces et effilées, constituées par une très fine trame conjonctive tellement ténue qu'elle passerait facilement inaperçue. Elles sont revêtues par un épithélium dense et serré, cylindrique et à plateau strié. L'aspect donné par ces arborisations, très minces et très découpées, se bifurquant plusieurs fois, constituant ainsi des ramifications très élégantes, fréquemment anastomosées en pont, flottant dans la cavité ou parfois tendues d'une paroi à l'autre du kyste, est tout à fait caractéristique : il ressemble à celui de la vésicule normale, avec une tendance plus accentuée peut-être au bourgeonnement.

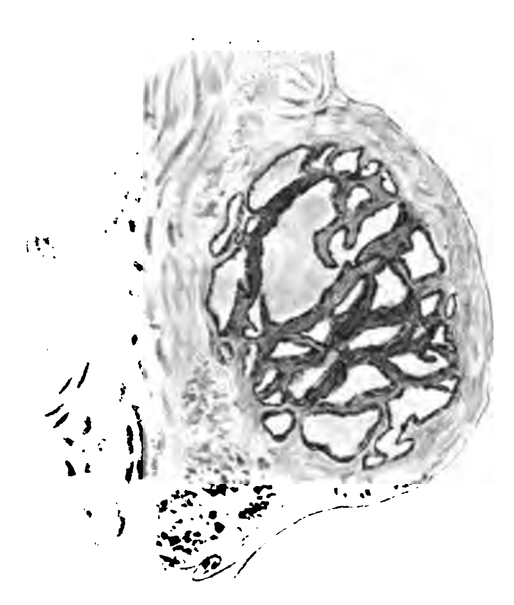


Fig. 7. — Greffe de muqueuse biliaire sur l'intestin (29 jours).

Le même animal était porteur d'un kyste fusiforme, très pédiculé, d'une formation kystique aréolaire et de quatre kystes intra-hépatiques, bien développés, représentant l'évolution d'autant de greffes biliaires. La figure représente un kyste aréolaire constitué par une série de petites cavités juxtaposées et tapissées d'épithélium biliaire plus ou moins végétant; à gauche, on voit les fibres musculaires de la paroi intestinale.

En profondeur, l'épithélium biliaire pénètre dans la sous-muqueuse sous la forme de culs-de-sac glandulaires, multiples et multilobés, souvent divisés irrégulièrement et ressemblant beaucoup par places à certains angiomes biliaires ou à des adénomes kystiques. Cette prolifération adénomateuse profonde ne se réalise pas uniformément partout : elle est surtout développée en certains

points, principalement aux extrémités effilées des kystes, aux environs du pédicule par exemple, ou au niveau des adhérences mésentériques.

Le chorion, sous-jacent à l'épithélium, est constitué par un tissu conjonctif jeune très vascularisé, ne présentant pas de traces d'inflammation aiguë.

L'intérieur du kyste apparaît, au microscope, comme plein d'une substance très finement stratifiée, à stries concentriques et remplissant presque entièrement les alvéoles : cette substance donne les réactions de la pseudo-mucine biliaire. Au centre, se trouve le pigment biliaire dont nous avons parlé.

En résumé, la greffe biliaire donne naissance, aussi bien à la surface de l'intestin qu'en plein parenchyme hépatique, à des cavités kystiques. Celles-ci sont généralement de petites dimensions, beaucoup plus faibles que celles des kystes vésicaux; elles sont, par contre, souvent allongées et pédiculées. Leur contenu est de consistance colloïdale et pâteuse, se coupant au couteau, constitué, au centre, par des pigments biliaires et, dans le reste de la cavité, par de la mucine, transparente, se gonflant facilement dans les réactifs. La consistance pâteuse et demi-solide du kyste explique que la tension y soit faible et que, par conséquent, il ne se dilate pas considérablement; elle explique, d'autre part, que des arborisations très fines et multiramifiées puissent s'y développer librement, soutenues par le contenu demi-solide du kyste. L'aspect aréolaire ou intra-kystique est complété, en certains points, par une prolifération adénomateuse extra-kystique.

Les greffes de la vésicule sont donc remarquables, à la fois, par la végétation superficielle et par l'infiltration profonde de l'épithélium. Celui-ci apparaît ainsi remarquablement résistant et prolifératif. L'étude des réparations et des régénérations de la vésicule nous avait, d'ailleurs, montré précédemment l'intensité extrême de cette prolifération; en effet, on observe souvent alors des néoformations végétantes et tubulaires telles que le tissu prend les apparences d'un

épithélioma tubulé. L'étude des greffes biliaires, sans aboutir à une pareille prolifération, montre cependant des faits analogues et qui ressortissent également à la puissance prolifératrice extrême de leur épithélium.

III. — GREFFES DE MUQUEUSE GASTRIQUE

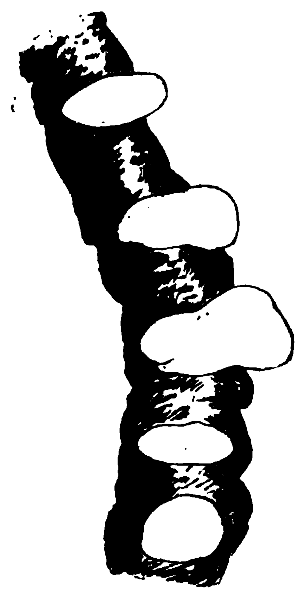


Fig. 8.
Greffe de muqueuse gastrique sur l'intestin (31 jours).

On a pratiqué une série de petites greffes gastriques, maintenues à la surface de l'intestin par autant de petits points séreux. Ces greffes ont donné naissance à une série de kystes assez volumineux, gonflés de liquide et déformant la cavité intestinale. Sur la pièce durcie, ces kystes avaient respectivement les dimensions suivantes : 13 millim. sur 7 ; 15 millim. sur 9 ; 20 millim. sur 10 ; 15 millim. sur 8 ; 12 millim. sur 10. Ils contenaient un liquide clair, alcalin, sans pouvoir digestif, avec une petite quantité de mucus.

Les greffes de muqueuse gastrique ont été pratiquées dans les mêmes conditions expérimentales que les greffes précédentes. Une résection partielle d'un segment d'estomac fournissait une certaine étendue de muqueuse ; une double rangée de sutures obturait la plaie stomacale. La muqueuse, ainsi réséquée, était greffée en différents points, sur les tuniques séreuses de l'estomac et de l'intestin. Malgré les craintes que nous avions pu concevoir au début, sur la réussite de cette opération, étant donné l'état septique de la muqueuse greffée, nous n'avons jamais observé d'infection locale au niveau de la greffe ; jamais celle-ci n'a présenté ni abcès local, ni même manifestation histologique d'une inflammation aiguë.

Les greffes ainsi pratiquées ont donné naissance à des cavités kystiques de dimensions très variables. Parfois de la grosseur d'un grain de mil, ces cavités sont, le plus souvent, beaucoup plus grosses et peuvent atteindre le volume d'une noix, de 2 centi-

mètres de diamètre; elles sont tantôt uni-, tantôt multilobées, souvent adhérentes par un pôle à une bride épiploïque; elles reposent par une large base sur la surface de l'intestin, celui-ci étant généralement refoulé et comprimé par le développement progressif du kyste.

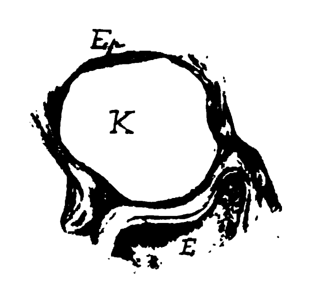


Fig. 9.
Greffe de muqueuse gastrique sur l'estomac (30 jours).

Décalque, grossi deux fois, de la section médiane d'un kyste résultant d'une greffe gastrique. *K*, cavité kystique; *E*, paroi stomacale; *Ep*, épiploon.

Le kyste est rempli d'un liquide sous pression, s'échappant avec force à l'ouverture de la poche; ce liquide est clair, transparent, et contient une certaine quantité de mucine.

Étant données l'origine de la greffe et la qualité sécrétoire de l'épithélium transplanté, il était intéressant de rechercher la réaction du liquide et ses propriétés digestives. Or, nous n'avons pas trouvé d'acide chlorhydrique libre, décelable par le réactif de Gunsbourg; le liquide est, d'ailleurs, légèrement alcalin, aussi bien au di-amido-azo-benzol qu'à la phénol-phtaléine et au tournesol. Le liquide n'a, d'autre part, de propriétés digestives manifestes, ni en milieu acidulé, ni en milieu alcalin; l'albumine des tubes de Mett n'est pas digérée, quelle que soit la réaction du milieu : le liquide ne contient donc ni pepsine, ni trypsine. Par contre, il existe, dans le liquide intra-kystique, une assez grande quantité de mucine, précipitable par l'acide acétique.

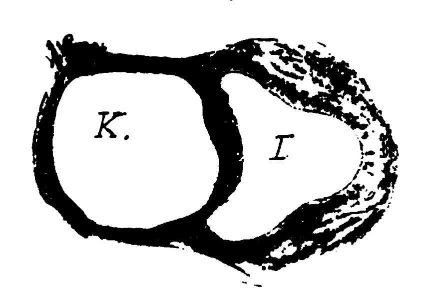


Fig. 10. — Greffe de muqueuse gastrique sur l'intestin (31 jours).

Décalque, grossi deux fois, de la section médiane d'un kyste. L'intestin est refoulé par le développement du kyste.

La sécrétion du kyste n'a donc conservé, comme marque de son origine gastrique, que la présence de mucus, assez

banale d'ailleurs; elle n'a pas les qualités acides ou digestives du suc gastrique, concorde, ainsi que nous allons le voir, avec l'état histologique de la nouvelle muqueuse.

L'examen histologique des kystes montre que la base en est constituée par les tuniques intestinales, disposées en cupule à la suite de leur refoulement, et que le dôme du kyste est, au contraire, formé par une paroi très mince, constituée par l'épiploon accolé, le pont séreux soulevé lors de l'introduction de la greffe et le tissu conjonctif qui s'est substitué à la charpente fibrineuse provisoire, initialement développée.

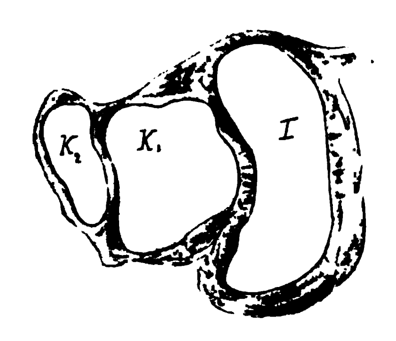


Fig. 11. — Greffe de muqueuse gastrique sur l'intestin (31 jours).

Décalque, grossi deux fois, de la section médiane. Il s'est développé deux kystes juxtaposés et indépendants, K^1 et K^2; *I*, intestin refoulé par le kyste.

La paroi est tapissée d'épithélium sur toute sa surface. Cet épithélium est remarquablement fragile, et c'est principalement pour l'étude histologique des kystes gastriques que l'on doit avoir soin de fixer immédiatement les éléments cellulaires, par substitution au liquide du kyste d'un réactif histologique (sublimé acétique ou liqueur de Flemming). Faute de ces précautions, les kystes se présentent avec un épithélium incomplet dont une partie a desquamé après la mort.

On peut distinguer, dans la paroi kystique, deux parties assez distinctes : l'une est représentée par la muqueuse transplantée, l'autre par la muqueuse néoformée.

Au niveau de la greffe ancienne, la muqueuse subit une transformation qui aboutit à la disparition des éléments cellulaires les plus fragiles et les plus différenciés, au niveau des glandes notamment, et à la substitution d'autres éléments plus résistants. Une transformation de même ordre est, on le sait, fréquemment observée, en Pathologie, dans l'évolution des gastrites, et porte le nom de transformation mucoïde.

Au fur et à mesure que se fait cette transformation, on assiste aux phénomènes suivants : tout d'abord, la muqueuse greffée présente la structure normale ; on y reconnaît l'épithélium de recouvrement, les cellules muqueuses, et les multiples glandes gastriques, avec leurs cellules principales et leurs cellules bordantes. Bientôt, on constate, principalement du côté des glandes, des différences notables d'aspect et de coloration ; ces glandes gastriques apparais-



Fig. 12. — Greffe de muqueuse gastrique sur l'intestin (37 jours).

La partie inférieure de la figure représente la paroi kystique adhérente à l'intestin, constituée en partie par la muqueuse transplantée. On y constate une régression mucoïde caractérisée par une atrophie glandulaire et par la disparition des épithéliums gastriques supérieurs, et par le développement des cellules muqueuses. La paroi nouvelle du kysle est tapissée d'un épithélium simple, bourgeonnant par places, sans invaginations glandulaires.

sent, de plus en plus, constituées par des cellules muqueuses claires, dont le noyau se trouve rejeté vers le pied et dont la partie supérieure, très claire, présente les réactions histologiques de la mucine.

Pendant les trois premières semaines, un nombre croissant de glandes prennent ainsi l'aspect muqueux, tandis que d'autres, en plus ou moins grand nombre, conservent encore les caractères cytologiques des glandes normales. Puis, au fur et à mesure que l'évolution de la greffe se poursuit, on constate une transformation muqueuse de plus en plus complète. On constate, en même temps, une raré-

faction de plus en plus grande des éléments glandulaires. La muqueuse apparaît ainsi progressivement moins riche en glandes, et, finalement, la paroi kystique est constituée par un simple épithélium de revêtement avec quelques rares vestiges des glandes antérieures. L'ancienne muqueuse greffée, ainsi transformée, s'identifie progressivement avec la muqueuse nouvelle du kyste.

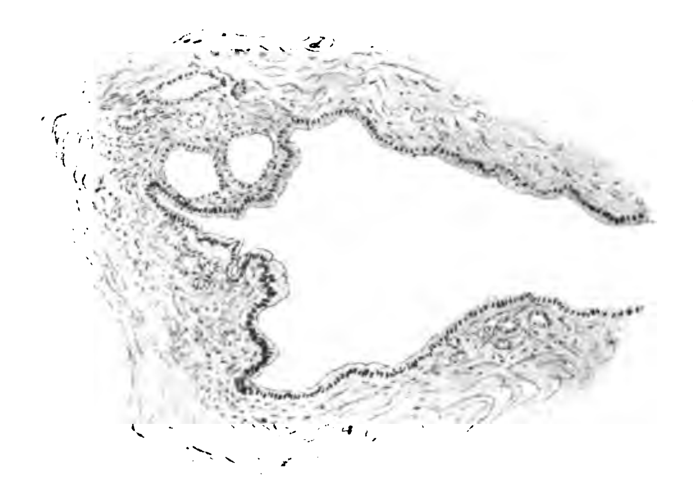


FIG. 13. — Greffe de muqueuse gastrique sur l'intestin (35 jours).

La figure représente une partie du kyste développé consécutivement à cette greffe : en bas, on constate, sur la paroi ancienne, des vestiges de glandes gastriques; en haut, la paroi nouvelle est tapissée d'une simple rangée épithéliale. Au point de rebroussement, il s'est produit une série de petites cavités kystiques secondaires, tapissées d'épithélium.

Au niveau de la paroi nouvelle, en effet, la couche glanduleuse n'existe pas; la paroi est simplement tapissée d'un épithélium dérivé de l'épithélium stomacal, mais beaucoup plus aplati, à tel point qu'il simule un endothélium. Il se redresse et se densifie ultérieurement, tend à se grouper en petites proéminences ou pousse des ébauches de végétations qui ne sont jamais très développées. Dans la profondeur également, se produit alors un enfoncement de l'épithélium, et se constituent des cryptes plus ou moins ramifiées, principalement au point de jonction avec l'ancienne greffe. Ces in-

vaginations aboutissent parfois à la production de nouveaux kystes accolés au premier et communiquant encore avec lui.

Cette double évolution aboutit à l'unification d'aspect de la muqueuse ancienne qui avait constitué la greffe, et de la muqueuse nouvelle régénérée. Aussi est-il difficile, sur les pièces d'un certain âge, de distinguer les parties néoformées d'avec le lambeau primitivement greffé.

En résumé, les greffes de muqueuse stomacale donnent naissance, comme les greffes vésicales, à des cavités kystiques d'assez grand volume : parmi les greffes muqueuses, ce sont d'ailleurs celles qui nous ont donné les kystes les plus volumineux. Ces cavités sont remplies d'un liquide alcalin n'ayant pas les propriétés digestives du suc gastrique, et contenant simplement des sels et du mucus.



Fig. 14. — Greffe de muqueuse gastrique sur l'estomac (35 jours).

Le point de rebroussement de la paroi kystique eet caractérisé par une prolifération épithéliale très active.

Les caractères de ce liquide s'expliquent aisément par l'analyse histologique : on constate en effet une atrophie et une disparition assez rapides des cellules hautement différenciées de la muqueuse gastrique, notamment des cellules principales et des cellules bordantes : leur place est progressivement occupée par des cellules muqueuses, beaucoup plus résistantes et beaucoup moins fragiles. A cette substitution d'éléments cellulaires, se juxtapose un processus de raréfaction glandulaire, de plus en plus avancé, de sorte que l'ancienne muqueuse se simplifie et tend à devenir semblable à la nouvelle paroi, celle-ci étant tapissée d'un épithélium simple qui ne se complique que plus tard, et toujours modérément, par bourgeonnement ou invagination. Cette transformation histologique est évidemment en rapport avec la perte des fonc-

tions glandulaires. Elle est comparable à la transformation pathologique qui se produit au cours des gastrites chroniques, sous l'influence d'une cause toxique par exemple : la muqueuse se simplifie, de même par la disparition des cellules les plus différenciées et par leur remplacement au moyen de cellules muqueuses et par la raréfaction des glandes.

Cette métamorphose régressive d'un type épithélial compliqué en un type épithélial plus simple est donc un processus général : il s'observe chaque fois que les conditions biologiques sont insuffisantes au développement des cellules les plus compliquées, tout en permettant encore la vie des épithéliums les moins différenciés.

La disparition des cellules hautement différenciées (cellules principales, cellules bordantes, etc.), dans les greffes gastriques se produit rapidement, de même que se produit la disparition des cellules nobles et hautement différenciées, dans les cas de greffes hépatiques, pancréatiques ou rénales.

*
* *

Les expériences de greffes muqueuses que nous venons de relater et dont nous poursuivons d'ailleurs l'étude, ont une certaine importante au point de vue de la Biologie générale.

Elles indiquent, tout d'abord, combien délicates et variées sont les conditions biologiques nécessaires à la prolifération des différents types cellulaires. Tandis que les cellules épidermiques apparaissent résistantes, susceptibles de se greffer, même dans des conditions médiocres et après transplantation sur un autre organisme de même espèce, les cellules muqueuses, très résistantes elles aussi, sont déjà plus fragiles et subissent moins bien la transplantation ; elles ne peuvent guère se greffer, notamment, que sur l'animal même dont elles font partie et aux humeurs duquel elles sont déjà adaptées. Parmi ces greffes muqueuses, les greffes vésicales paraissent les moins délicates, leurs cellules étant relativement peu différenciées. Les greffes biliaires évoluent bien, grâce à la puissance proliférative considérable de leur épithélium, et constituent des formations végétantes très

remarquables. Enfin les greffes gastriques évoluent également et constituent des formations kystiques; mais la structure de leur muqueuse se simplifie beaucoup, par la disparition des éléments cellulaires les plus différenciés et les plus fragiles.

De même que les cellules les plus différenciées de l'estomac, les épithéliums compliqués des organes glandulaires (cellules hépatiques, pancréatiques, rénales) exigent des conditions trop parfaites pour pouvoir proliférer après transplantation : aussi leurs greffes échouent-elles généralement, Mais il est probable que l'on arrivera à en faciliter l'évolution, en améliorant les conditions biologiques de la transplantation.

Au point de vue pathogénique, il est intéressant de constater que la transplantation d'un épithélium muqueux suffit à déterminer la production d'un kyste. Il s'agit là, en effet, d'une loi très générale : dans toutes nos expériences, les greffes de muqueuses vésicale, biliaire ou gastrique, donnaient naissance à une formation kystique ou polykystique. Ce fait s'explique, très simplement, par la propriété fondamentale des épithéliums muqueux de ne pouvoir adhérer à eux-mêmes. Cette propriété est intimement liée à leur fonction physiologique : car si les muqueuses pouvaient adhérer à elles-mêmes, les cavités qu'elles tapissent disparaîtraient spontanément, par accolement de leurs parois, et ne pourraient plus remplir leur rôle nécessaire de conduits ou de réservoirs. On sait, par exemple, qu'il est impossible d'accoler directement les deux lèvres d'une plaie muqueuse, et que, pour en réaliser la suture, on doit les affronter par leur face séreuse. Cette propriété est due probablement à la structure même de l'épithélium, notamment à la cuticule de surface, à la sécrétion muqueuse, etc.

Dans les greffes de muqueuse, cette propriété empêche l'adhérence aux parties voisines : l'évolution de la greffe se continuera donc en surface, tant que les deux bords opposés ne se seront pas rencontrés et tant que le cercle ne se sera pas fermé. La propriété des épithéliums de revêtement, cu-

tanés ou muqueux, de ne pas adhérer aux parties voisines par leur surface libre aboutit donc nécessairement à la production de cavités kystiques.

C'est vraisemblablement par un mécanisme analogue que doit s'expliquer, en Anatomie Pathologique, la production des cavités kystiques : l'évolution progressive d'un épithélium de revêtement doit nécessairement aboutir, dans certaines conditions, à la production d'un kyste. Tel est le cas pour les inclusions kystiques embryonnaires (kystes branchiaux), pour les tumeurs kystiques ou polykystiques du rein, de la mamelle, du poumon ou de l'ovaire, quelle que soit d'ailleurs la cause réelle de la prolifération cellulaire.

Les greffes de muqueuses réalisent expérimentalement la reproduction de pareils kystes ou polykystes, plus ou moins végétants et en expliquent la genèse.

Enfin, au point de vue pratique, la notion que les épithéliums des cavités muqueuses sont susceptibles d'être transplantés et greffés aussi facilement que le tégument cutané peut avoir des applications chirurgicales, et notamment, lorsqu'il s'agira de hâter ou de diriger la réparation anatomique d'une cavité; tel peut être, notamment, le cas pour la vésicule biliaire ou pour la vessie, dans les cas d'exstrophie vésicale, par exemple.

II

RECHERCHE DES MICROBES ET DES ÉLÉMENTS CANCÉREUX CIRCULANT DANS LE SANG PAR L'HÉMOLYSE ARTIFICIELLE IMMÉDIATE

PAR

M. LOEPER et A. LOUSTE[1]

On sait combien de difficultés présente la recherche dans le sang et les liquides hémorragiques des éléments figurés anormaux (cellules cancéreuses, grains pigmentaires) ou des éléments microbiens (bacilles, cocci, parasites).

La quantité de sang examinée sur une lame est trop faible et la proportion de globules rouges trop considérable pour que cette recherche toujours fastidieuse et délicate soit fructueuse.

Ces difficultés ont frappé tous les observateurs qui depuis longtemps recherchaient, avec de rares succès, le bacille de Koch dans le sang circulant et se sont ingéniés à isoler en quelque sorte ce microbe du sang qui le dissimule et du caillot qui l'emprisonne.

Bieder, Ilkerwikch, Spengler avaient eu l'idée de liquéfier les crachats par l'ébullition en présence de la lessive de soude. Bezançon et Griffon, Gargano, Nesti, Cormöczi, Jassinger[2], appliquèrent ce procédé à l'homogénisation du

1. Nous devons adresser nos remerciements à M. Brault, Dieulafoy, Gaucher, Mauclaire et Peyrot dans le service desquels nous avons pu faire ces recherches.

2. GARGANO et NESTI, *Rustica critica di clinica medica*, 1903 p. 188; — CORMÖCZI et JASSINGER, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1904 p. 842; — BEZANÇON, GRIFFON et PHILIBERT, *C. R. Soc. de Biol.*, 1903, p. 203; — BERGERON, *Thèse*, Paris, 1904.

caillot sanguin. Mais, malgré quelque résultats positifs aucun de ces auteurs ne se montra fort enthousiaste de la méthode qu'il étudiait.

Le procédé le plus élégant et celui qui fut le plus fertile en examens heureux est sans contredit celui auquel Jousset[1] donna le nom d'*inoscopie*. Applicable aux caillots sanguins comme aux caillots séro-fibrineux, il consiste dans la digestion par un liquide chlorhydro-peptique et la liquéfaction du coagulum que l'on peut alors centrifuger comme un liquide vulgaire. La plus grande majorité des microbes étant emprisonnés, collés en quelque sorte par la fibrine, les chances de les retrouver dans le culot de centrifugation sont nombreuses. Cette méthode a fait ses preuves et sa valeur n'est plus contestée que par quelques rares auteurs.

Tout récemment Lesieur[2] pensa utiliser pour ses recherches bactériologiques l'action anticoagulante bien connue de l'extrait de sangsue. La simplicité et l'originalité de son procédé consistent surtout dans ce fait que la sangsue elle-même fait office de ventouse et rend immédiatement incoagulable le sang qu'elle a aspiré. Par centrifugation il est alors possible, et Lesieur en donne des exemples probants, de retrouver des microbes divers et surtout le bacille tuberculeux.

Les différentes méthodes que nous venons de passer successivement en revue ont le grand avantage d'utiliser des quantités de sang considérables et les chances d'y découvrir le microbe cherché en sont d'autant plus grandes. Mais elles sont toutes, à peu de chose près, passibles des mêmes objections.

On ne peut nier d'abord que les risques de contamination soient nombreux et que le séjour de trois heures à l'étuve dans le procédé de Jousset, pour peu que la prise de sang n'ait pas été absolument stérile, favorise la pullulation de bactéries étrangères à la maladie, et dont les acido-résis-

1. Jousset, L'inoscopie (*Presse Méd.*, 1903 et *Arch. de Méd. expérim.*, 1903).
2. Lesieur, *Journ. de phys. et de path. génér.*, 1904.

tants sont les plus gênants et, au dire de certains auteurs, les plus constants.

Bien plus, à part quelques résultats heureux, la recherche des microbes autres que le bacille de Koch est fort aléatoire. Il n'en est guère qui soit, comme lui, protégé contre le liquide digestif par une carapace de cire; la plupart se laissent attaquer, se déforment, et perdent en partie leurs réactions et leurs caractères habituels.

Enfin, et c'est là, à notre sens, le grief principal, ces procédés sont utilisables pour la bactériologie seule. Ils ne peuvent convenir à la recherche de parasites comme les trypanosomes ou même les filaires, ils sont fort défectueux, à l'exception peut-être du procédé de Lesieur, qui conserve tous les globules rouges, pour l'étude des grains pigmentaires, des cellules anormales, des cellules néoplasiques surtout, dont l'altération est considérable et la coloration à peu près impossible.

Ç'est pourquoi, sans vouloir substituer un autre mode d'examen à ceux déjà employés et dont quelques-uns ont donné, l'inoscopie particulièrement, des résultats positifs fort importants et nombreux, il nous a semblé qu'on pouvait dans quelques cas obtenir des renseignements utiles et rapides par une méthode plus simple, moins délicate et plus maniable et qui puisse convenir à la presque-totalité des cas.

A notre avis, l'important en pareille matière est de se débarrasser des globules rouges et de conserver dans leur intégrité presque absolue les éléments nucléés, globules blancs, granuleux ou non, cellules anormales ou néoplasiques, particules pigmentaires et les parasites ou microbes, filaires, bacille de Koch, bacille d'Eberth, pneumocoque, etc.

Il est un grand nombre de substances[1] susceptibles de réaliser cette *hémolyse*. Les unes, comme l'eau distillée, les solutions salées hypotoniques, mettent rapidement en li-

1. Voir les *Thèses* de PAGNIEZ (Paris, Carre, 1902), *Action exercée sur les globules rouges par quelques sérums*, et de RIBIERRE, *La résistance globulaire dans l'ictère* (Paris, 1902, Steinheil) et les travaux de VAQUEZ, HAMBURGER, etc.

berté l'hémoglobine, mais ne détruisent pas absolument l'enveloppe, la trame des hématies; bien plus, elles altèrent les globules blancs.

D'autres sont douées vis-à-vis des érythrocytes d'un pouvoir toxique véritable, leur action destructive ou dissolvante est manifeste et depuis longtemps connue : le chlorure d'ammonium, l'ammoniaque, le chloroforme et l'éther, le fluorure d'ammonium ou de sodium, les glucosides (Rehns et Roux) sont du nombre. Mais elles rendent pour la plupart, les colorations ultérieures difficiles ou imparfaites, et, leur action nocive pour le protoplasma des éléments nucléés est assez considérable; certaines même, comme les solutions d'urée, de quelque titre qu'elles soient, jouissent de propriétés leucolytiques extrêmement marquées[1].

Les extraits organiques, tels que les sérums hémolytiques, sont difficiles à préparer et exigent des précautions spéciales et délicates. D'autres comme le sérum d'anguille n'exercent pas sur les hématies une action suffisamment élective[2]. Nous nous sommes, après de nombreux essais faits par l'un de nous dans le service du professeur Gaucher, arrêtés tout d'abord à l'acide acétique à 1/200. Cette solution suffit parfaitement, ainsi que nous l'avons indiqué dans une première note[3], lorsque l'on peut procéder rapidement. Mais elle nous a paru exercer au bout d'un certain temps un quart d'heure parfois, une action nocive sur les éléments microbiens ou les leucocytes. Aussi avons-nous préféré l'abandonner et lui avons-nous substitué l'alcool au tiers, préparé suivant les préceptes de Ranvier et dans lequel les globules rouges se dissolvent vite, les autres éléments conservant leur intégrité à peu près parfaite.

Technique. — La technique à suivre est des plus simples mais diffère par des nuances de détail, suivant que l'on

1. Ch. Achard et M. Loeper, Résistance cellulaire aux solutions isotoniques de diverses substances. (*C. R. Soc. de Biol.*, 26 mars 1904.)

2. Camus et Gley, *C. R. Soc. de Biol.*, 1895; — Clerc et Loeper, La formule leucocytaire des intoxications par le sérum d'anguille. (*C. R. Soc. de Biol.*, Juillet 1902.)

3. M. Loeper et A. Louste, Recherche des éléments cancéreux dans le sang leucocytaire. (*C. R. Soc. de Biol.*, avril 1904.)

recueille directement le sang par piqûre du doigt ou par ponction d'une veine et du poumon lui-même suivant surtout que ce sang est mélangé à des liquides divers tels que l'urine, ou les sérosités (hématémèse, hémoptysie, pleurésies hémorragiques).

1° *Prise du sang au doigt*. — La pulpe du doigt est nettoyée, aseptisée, lavée à l'alcool éther. La piqûre est faite avec une lancette ordinaire flambée. Le sang est recueilli dans un tube à centrifuger conique stérile contenant 15 centimètres cubes d'alcool au tiers préparé comme suit :

1 partie alcool à 90;

2 parties eau distillée *stérilisée*.

à raison de 1 goutte par centimètre cube. Il est nécessaire d'agiter légèrement le mélange après chaque goutte, de façon à empêcher la formation possible d'un petit caillot et faciliter la dissolution des hématies.

Le tube est ensuite mis à centrifuger de trois à cinq minutes au plus et le culot formé, blanchâtre et absolument privé d'hématies est étalé en couche plus ou moins épaisse suivant la recherche que l'on veut faire sur quatre ou six lames. On fixe, à l'alcool ether, aux vapeurs osmiques ou au réactif de Dominici, l'on colore par l'hématéine éosine, bleu de toluidine éosine-orange, triacide, lorsqu'il s'agit des seuls éléments figurés, par le bleu de méthylène et le rouge de Ziehl quand il s'agit de rechercher les microbes ou les parasites. La réaction de Gram est même possible et le pneumocoque comme le streptocoque conservent absolument leurs propriétés.

2° *Prise du sang dans la veine ou dans un foyer hémorragique*. — On prend une seringue de 20 centimètres cubes stérile remplie de 19 centimètres cubes d'alcool au tiers, et l'on aspire, après asepsie préalable, dans la veine du bras 1 centimètre cube de sang. On agite immédiatement et l'on met à centrifuger dans 2 tubes de Krauss. La même manœuvre peut servir à ponctionner le poumon congestionné ainsi que nous nous en sommes assurés.

L'étalement et la coloration se font comme précédemment.

3° *Examen des liquides hémorragiques.* — Il est parfois, mais non toujours nécessaire de défibriner préalablement avec des perles de verre stérilisées. On centrifuge dans des tubes coniques gradués et l'on vide le liquide clair qui surnage. On le remplace par de l'alcool au tiers, on agite et on centrifuge à nouveau. Le culot très réduit dépourvu d'hématies ne contient plus que les éléments cellulaires nucléés et les microbes.

Quand il s'agit de l'urine, il peut suffire d'ajouter de l'alcool à 90° dans la proportion de une partie pour deux de l'urine hématique, de façon à faire ainsi un mélange d'alcool au tiers dans lequel l'urine remplace l'eau distillée.

Comme on le voit ces différents préparatifs exigent peu de temps. Ils ne peuvent échouer que dans le cas où la quantité de sang recueillie devrait être plus considérable que ne l'indiquent les proportions données. On pourrait alors recevoir le sang dans trente parties de solution de citrate de soude à 1 p. 100, centrifuger et dissoudre dans l'alcool au tiers. Mais, outre que la technique est ainsi plus compliquée, les centrifugations répétées peuvent altérer les éléments à examiner.

I. — RECHERCHE DES MICROBES DANS LE SANG

On sait avec quelle fréquence les microbes existent dans le sang de la circulation générale au début ou au cours des maladies infectieuses : les communications de Widal et la thèse de Lemierre ont résumé les travaux parus sur la question et rapporté un grand nombre d'observations nouvelles où l'ensemencement large s'est montré positif[1]. Mais l'examen direct du sang sur lames ne donne, dans le plus grand nombre des cas, aucun résultat. De même les procédés décrits plus haut, s'ils font découvrir quelques bactéries, ne permettent en général pas de les caractériser nettement.

Nous avons fait quelques recherches avec la méthode de l'alcool au tiers que nous avons préconisée. Ces recherches,

1. LEMIERRE, L'ensemencement du sang pendant la vie. (*Thèse* de Paris, 1905.)

qui ont déjà fait l'objet d'un travail inédit de l'un de nous [1], seront publiées ultérieurement dans leurs détails cliniques. Nous nous bornerons à en donner succinctement le résumé.

Par piqûre du doigt nous avons retrouvé dans deux observations de pneumonie et d'infection mal déterminée des pneumocoques de forme et de réaction absolument typiques, et des streptocoques abondants, dont les chaînettes ne laissaient aucun doute. Dans un cas d'abcès du rein consécutif à une ostéomyélite chez un enfant de 12 ans, nous avons pu déceler des staphylocoques identiques à ceux que contenait aussi l'urine. Dans une fièvre typhoïde au 5e jour, il existait dans l'étalement de sang sur lames, au milieu de nombreux leucocytes mononucléés, des bacilles qui vraisemblablement étaient des bacilles d'Eberth.

Deux autres résultats semblables furent obtenus par ponction directe de la veine, dans les infections d'allure grippale où la coloration fit apparaître des pneumocoques manifestes.

Enfin dans un bloc de congestion pulmonaire au cours d'une dothiénenterie, nous avons retrouvé dans le sang recueilli un bacille que l'ensemencement caractérisa comme bacille d'Eberth.

Nous n'avons pu examiner chez l'homme aucun cas de granulie et nos examens furent négatifs chez 3 pulmonaires que nous avons étudiés ; par contre, nous avons retrouvé le bacille de Koch, dans le sang d'une hémoptysie de nature indéterminée et d'une hématurie cliniquement tuberculeuse.

Ces quelques résultats pour la plupart obtenus par l'un de nous dans le service du professeur Gaucher et du Dr Brault sont assez encourageants. Il ne nous semble pas qu'ils puissent être entachés d'erreur comme quelques-uns de ceux obtenus par les procédés antérieurement décrits. En effet, les risques de contamination sont ici absolument nuls si l'on veut bien aseptiser la région ponctionnée et se servir d'instruments et de liquides stérilisés. Le temps qui s'écoule entre la prise de sang, la centrifugation et l'examen est à

1. Loeste, Mémoire présenté au Concours des prix de l'internat.

peine d'un quart d'heure et aucun microbe ne peut se multiplier dans un si court espace de temps.

Nous aurions voulu appliquer la méthode à la recherche des parasites tels que le trypanosome, et la filaire. Malheureusement nous n'avons pu étudier chez l'homme ni l'une ni l'autre de ces maladies. Nous ne doutons pas que dans la filariose, en particulier, le résultat obtenu serait tout à fait caractéristique. De même dans certaines hématuries symptomatiques de parasitisme du rein : strongle, bilharzia, filaire du sang, etc., où la recherche du parasite fut souvent longue et délicate.

II. — RECHERCHE DES CELLULES ET DES PIGMENTS

a) *Cytodiagnostic des éléments blancs du sang.* — Thomas Zeiss dans un travail classique avait recommandé la dissolution dans l'eau acétifiée pour l'examen des éléments blancs du sang. Nous avons dit plus haut les raisons qui nous ont fait abandonner cette solution.

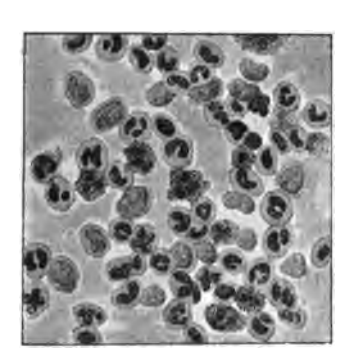


Fig. 1. — Culot de centrifugation d'un sang riche en éosinophiles : mycosis fongoïde.

Le cytodiagnostic des éléments blancs est infiniment plus précis quand on se sert d'alcool au tiers. Ainsi que le montre la figure 1, la plupart des éléments conservent leur forme et leurs réactions colorantes, et après fixation par l'acide osmique les granulations des polynucléaires eux-mêmes, dont la fragilité est bien connue, se colorent par le triacide.

Ce procédé d'étude des cellules blanches peut rendre des services dans les cas où leur nombre est sensiblement diminué; il est extrêmement utile aussi lorsque l'on désire se rendre compte rapidement des rapports des leucocytes entre eux. C'est ainsi que dans un cas de lymphadénome et deux de mycosis fongoïde, l'éosinophilie était patente et sautait pour ainsi dire aux yeux à un examen rapide et superficiel.

Il existait de même dans une observation d'érythème mercuriel que nous venons de prendre.

Les polynucléoses des infections, les lymphocytoses ou myélocytoses des leucémies sont également plus frappantes et la numération plus simple et plus rapide[1].

Mais les renseignements les plus importants que l'on puisse tirer d'un semblable examen sont ceux qui ont trait à l'existence d'éléments anormaux ou rares, tels que les macrophages, les plasmazellen, les myélocytes dont la constatation est difficile sur une lame de sang sec en raison de leur rareté même et dont nous avons pu ainsi vérifier la fréquence à l'état normal et surtout pathologique.



Fig. 2. — Leucocytes désintégrés et cellules cancéreuses intactes dans l'urine hématurique d'un cancer du rein, d'origine pyélique.

Ces résultats n'ont rien de très particulier, aussi ne voulons-nous en retenir que la possibilité de simplifier, dans certains cas, l'hémodiagnostic et le rendre plus rapide.

Dans les liquides hémorragiques le nombre des éléments cellulaires n'est souvent pas très considérable. Les placards endothéliaux dont Widal et Ravaut ont montré la fréquence dans les épanchements mécaniques n'existent souvent qu'en nombre restreint. De même il est des hématuries où la recherche des cellules desquamées et même des cylindres est longue et délicate.

Dans ces cas la dissolution préalable des globules rouges peut rendre service. Elle met en évidence, en effet, un nombre plus considérable d'éléments organisés dont la nature peut être plus facilement déterminée, tels les cylindres épithéliaux et cireux des néphrites subaiguës (1 cas), telles les cellules endothéliales des pleurésies ou ascites hémorragiques (2 cas). Nous l'avons utilisée surtout dans les épanchements

1. Au *Congrès français de chirurgie de Paris*, M. Hallion a, lui aussi, préconisé, peu de temps après nous, ce procédé rapide d'examen.

hémorragiques suspects de tenir en suspension des cellules cancéreuses (3 cas). Dans un même champ microscopique on peut rencontrer plusieurs de ces éléments, qu'il s'agisse d'hématurie symptomatique d'un cancer du rein (fig. 2), ou de pleurésie hémorragique sarcomateuse ou épithéliomateuse dans lesquelles un simple examen sur lame suivant les procédés usuels montre parfois à peine deux ou trois éléments[1]. Il y a là un moyen de simplifier et en quelque sorte d'éclaircir le cytodiagnostic qui mérite d'être signalé.

b) *Granulations pigmentaires.* — Il peut être, dans certains cas, utile de rechercher, dans le sang ou les liquides hémorragiques, les granulations pigmentaires. On sait qu'elles furent constatées dans certaines maladies telles que le diabète bronzé, l'impaludisme, la sarcomatose mélanique, dans la maladie d'Addison et même dans l'ablation expérimentale des surrénales chez le rat (Boinet).

Nous avons eu l'occasion d'examiner à ce point de vue quatre addisoniens fortement pigmentés et notre recherche a toujours été négative. N'ayant pu étudier le sang au cours du diabète bronzé chez l'homme, nous avons essayé de réaliser chez le lapin un véritable encombrement pigmentaire. Après nous être assurés que le pigment ocre ne subissait aucune altération par l'alcool au tiers, nous avons inclus dans le péritoine de cet animal un centimètre cube de foie bronzé très riche en pigment rouille stérilisé au formol et lavé à l'eau distillée stérilisée. Au 3e jour, nous avons examiné le sang de l'animal et n'y avons retrouvé aucune granulation, mais au 5e, l'examen fut positif dans le sang non seulement de la veine-cave inférieure, mais de la veine de l'oreille. Nous pûmes compter une dizaine de granulations sur une même lame et deux leucocytes chargés de pigment.

D'autre part, nous avons été autorisés à prendre à Alfort une certaine quantité de sang chez des chevaux atteints de tumeurs mélaniques, fréquentes, comme on sait, dans cette espèce. Une fois sur deux, nous avons trouvé de nombreuses particules pigmentaires et une cellule chargée de mélanine.

1. L'un de ces cas nous a été obligeamment confié par M. Gautier, interne de M. Dieulafoy.

Il est difficile de dire s'il s'agissait dans ces derniers cas de leucocytes ou de cellules détachées de la tumeur. Les deux hypothèses sont permises étant donné que l'on peut, ainsi que nous allons essayer de le démontrer, rencontrer chez l'homme même, au cours des néoplasies volumineuses généralisées ou simplement multiples, des éléments cancéreux indubitables.

c) *Cellules cancéreuses, néocytémie.* — Dans des observations nombreuses, ayant trait surtout à des sarcomes de toutes variétés, dont l'une des plus caractéristiques est celle de Legueu, l'essaimage de cellules cancéreuses, leur implantation et leur multiplication sur l'endoveine sont signalées. D'ailleurs, il suffit de jeter un coup d'œil sur des coupes en série de foie ou de poumon cancéreux (adénome, épithélioma ou sarcome) pour trouver dans le sang des vaisseaux, à distance notable du néoplasme, des cellules cancéreuses. Ces constatations sont fort anciennes et Andral, Rokitansky, Virchow, Simon et Nepveu, Hanot et Gilbert les ont faites bien avant nous.

Mais il n'a pas été publié, à notre connaissance, de cas de néoplasmes plus ou moins étendus et généralisés où l'essaimage des cellules cancéreuses parties de la tumeur initiale, d'un bourgeon secondaire ou d'un caillot veineux néoplasique, ait été, en quelque sorte, saisi sur le fait, du vivant du malade.

Il nous a été permis d'observer de ces faits et nous les avons réunis sous le nom de *néocytémie*[1].

Le premier a trait à un homme de 47 ans, cachectique et dyspnéique, couvert de nodules sarcomateux, dont quelques-uns hémorragiques, au niveau du tronc, de la face et des membres, entré en mars 1904 dans le service de notre maître, le Dr Brault.

Une ponction du doigt nous fournit vingt gouttes de sang dont nous avons dissous les globules rouges et, après centrifugation immédiate, étalé le culot sur lames.

Une même préparation montra, au milieu de nombreux

1. M. Loeper et A. Louste, *loc. cit.*, 1904.

polynucléaires, de quelques mononucléaires et lymphocytes, quatre cellules intactes qu'il était impossible, malgré l'analogie de forme, de classer parmi les éléments du sang. Ovalaires, polygonales ou allongées, ces cellules avaient un volume de 17 à 19 μ, soit le double des polynucléaires, le triple presque des lymphocytes (fig. 3). Le noyau situé à peu près au centre de l'élément était assez régulier, mais, en général, un peu déprimé ou échancré; son volume atteignait le tiers de la cellule. Le protoplasma finement granuleux se teintait en gris sale par le triacide, en violet clair par l'éosine hématéine, en bleu assez foncé par la thionine et le bleu de Unna. Les réactions du noyau étaient franchement violettes par l'hématéine, vert foncé par le triacide et bleu par la thionine. Plus foncé que le reste de l'élément, il était semé de petits grains de chromatine dont deux ou trois assez considérables.

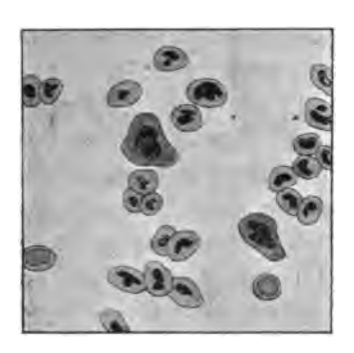


Fig. 3. — Deux cellules sarcomateuses, dont l'une à 2 noyaux, au milieu des leucocytes du sang d'un malade atteint de sarcomatose généralisée. On remarquera les réactions et le volume de ces cellules, plus typiques encore dans la fig. 4.

Comme on le voit, ces éléments diffèrent sensiblement des autres cellules leucocytaires; s'ils sont plus petits que certains macrophages, leur protoplasma se teinte plus énergiquement, leur noyau moins volumineux, plus foncé, est plus riche en chromatine. Bien plus, ils prennent à la fois les deux couleurs éosine et hématéine, réaction qui, au dire des cytologistes, et particulièrement de Dominici, suffit à les classer hors de la série leucocytaire et plus près de la cellule conjonctive jeune.

D'autres cellules plus petites appartiennent certainement au même type, mais leur distinction est délicate malgré cette double réaction du protoplasma, cette irrégularité relative du noyau qui les différencie des lymphocytes, malgré

1. Dominici, 'Polynucléaires et macrophages. (*Arch. de Méd. exp.*, 1902, p. 64.)

la teinte assez foncée de l'élément qui le sépare nettement des mononucléaires clairs et même des mononucléaires ou myélocytes basophiles à noyau transparent (fig. 3).

Deux caractères viennent encore affirmer la nature sarcomateuse de certains de ces éléments : l'un présente nettement deux noyaux (fig. 3) et l'autre une figure de karyokinèse indubitables.

Pour nous convaincre encore, nous avons comparé les coupes et les frottis ou décalques des tumeurs avec les



Fig. 4. — Différents types de cellules sarcomateuses trouvées dans le sang du malade atteint de sarcomatose. Au-dessous, les macrophages à protoplasma clair, les mononucléaires à noyau plus ramassé, les mononucléaires basophiles à noyau très clair.

cellules anormales contenues dans le sang, et nous pouvons affirmer l'identité de leurs réactions histologiques.

Un autre cas de sarcome nous a fourni des résultats intéressants; il s'agissait d'une volumineuse tumeur de l'épaule dont le diagnostic s'imposait d'ailleurs. La piqûre du doigt ne nous permit pas de rencontrer des éléments néoplasiques, mais la ponction d'une grosse veine saillante sur le moignon de l'épaule nous donna un grand nombre d'éléments identiques à ceux fournis par la ponction même de la tumeur et les frottis que l'on put faire après son ablation.

La même technique fut appliquée à la ponction d'une veine du bras chez un malade atteint de sarcome myéloïde de l'humérus secondaire à une tumeur du coude, sans doute de même nature. Nous ne trouvâmes qu'une cellule, à pro-

toplasma presque translucide et incolore, à contours nets, à noyau ramassé et assez riche en chromatine, qui nous intrigua beaucoup et dont nous pûmes vérifier l'analogie avec les éléments transparents de contours déliés et si riches en glycogène de la tumeur elle-même.

Il est, d'ailleurs, intéressant de remarquer que, dans la plupart de nos examens, l'élément le moins attaqué par le liquide dissolvant, alcool au tiers et même acide acétique à 1/200, est toujours la cellule sarcomateuse. Son protoplasma n'est en rien effrité, son noyau est intact, quand bien même certains polynucléaires, neutrophiles, éosinophiles, subiraient des altérations du fait de manipulations prolongées ou de centrifugations répétées.

Cette intégrité de la cellule sarcomateuse facilite beaucoup l'examen, et peut déjà, croyons-nous, en faire suspecter la nature. Nous avons d'ailleurs pu nous assurer que la même résistance à l'alcool au tiers se manifeste dans les dissociations mêmes des noyaux néoplasiques examinées chez notre malade avant et après sa mort.

Il ne nous paraît donc pas douteux qu'il existe des éléments cellulaires migrateurs ou aberrants dans le sang de la circulation générale au cours des sarcomes généralisés, que ces éléments peuvent être retrouvés du vivant du malade, et que leur constatation peut servir au diagnostic.

Sans doute, la recherche de ces éléments serait plus délicate s'il s'agissait, non plus comme dans nos cas de sarcomes à cellules volumineuses, mais de sarcomes à petites cellules. Les éléments néoplasiques subissent tous dans le sang circulant des modifications de forme et peut-être aussi de volume, qui rendent déjà le diagnostic délicat ; à plus forte raison, quand ils proviennent de tumeurs à cellules rondes, dont l'aspect est, dans le tissu lui-même, assez voisin de certains leucocytes.

Pour ce qui est des tumeurs sarcomateuses peu volumineuses ou limitées, la dissémination d'éléments néoplasiques est, non seulement dans les vaisseaux du voisinage, mais dans la circulation générale, plus problématique. Nous croyons les avoir constatés dans deux cas de volumineux

sarcomes de l'humérus et du fémur, dont le tissu était directement en contact avec la moelle osseuse. Dans chaque cas, la constatation d'un seul élément nous semble insuffisante à affirmer son origine et sa nature, d'autant que dans quatre autres cas de sarcomes, l'examen fut négatif.

Les réserves que nous devons faire à propos des sarcomes doivent être faites aussi et surtout peut-être en ce qui concerne les *épithéliomas*. On sait que leur généralisation se fait aussi par voie sanguine et artérielle; on a, sur des coupes, rencontré, dans les capillaires à distance de la tumeur, des cellules épithéliales prêtes à se fixer dans un tissu éloigné. Mais la cellule épithéliale est peut-être plus fragile et plus malléable que la cellule des sarcomes; en tout cas, sa forme, son aspect, ses réactions cytologiques, ses granulations protoplasmiques varient avec sa nature et son origine même.

Pourtant, dans un épithélioma énorme et récidivant du sein, étendu secondairement à la plèvre, dans un épithélioma utérin généralisé au foie et au poumon, nous avons pu trouver deux ou trois cellules à noyau différent des leucocytes et des macrophages, à protoplasma plus flou et plus granuleux, bien analogues à celles de la tumeur elle-même.

Mais il s'agit là encore d'épithélioma en généralisation active et, dans les néoplasmes épithéliaux limités, cancers de la langue ou de l'estomac, du rectum et du rein, pour si volumineux qu'ils soient, notre recherche a été toujours négative.

La leucémie est une affection trop spéciale pour mériter le nom de néocytémie. Mais le *lymphadénome* avec cellules lymphadéniques circulant dans le sang rentre dans notre catégorie. On sait, et nous en avons observé des cas, que les lymphadénomes s'accompagnent parfois d'une augmentation du nombre des mononucléaires. Il est impossible de reconnaître dans ces éléments mononucléés ceux qui appartiennent au sang et ceux qui proviennent du néoplasme lui-même. Nous sommes pourtant convaincus que des cellules se détachent des tumeurs lymphadéniques limitées à la rate, à quelques ganglions du cou, voire à tout autre organe.

L'observation suivante en est la preuve : un homme de 23 ans présente au niveau du cou une masse de la grosseur d'une tête de fœtus, dont la nature tuberculeuse est discutable, dont la nature néoplasique est difficile à fixer. La numération des globules blancs donne 11 000 leucocytes dont 41 p. 100 de mononucléaires, 4 p. 100 d'éosinophiles. On pense à un de ces cas de « lymphocytémie minima ». La proportion varie les jours suivants. Nous pratiquâmes alors l'examen d'un centimètre cube de sang après dissolution des globules rouges et nous pûmes retrouver des éléments à protoplasma fortement teinté, à noyau en mitose, dont l'un est représenté sur la figure 4, et dont la nature ne parut pas douteuse à notre maître Dominici lui-même. Dans un autre cas de lymphadénome, nous avons retrouvé une cellule de même aspect.

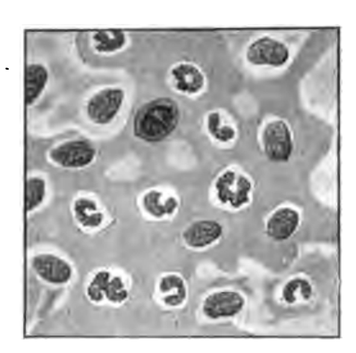


Fig. 5. — Mononucléaire lymphatique en karyokinèse dans le sang d'un lymphadénique.

On pourrait objecter que ces cellules en karyokinèse existent chez des individus normaux ou atteints d'affections diverses. Leur valeur diagnostique vient précisément de ce fait que sur près de 37 examens que nous avons pratiqués, nous ne les avons jamais rencontrées. Enfin, nous rappellerons leur intégrité facile à constater sur la figure 5 où les polynucléaires, soumis pendant longtemps à l'action du dissolvant, ont comme les lymphocytes subi des altérations évidentes.

Ces quelques observations ont un certain intérêt théorique. Elles ne jugent pas la question, si controversée encore et particulièrement par Tripier, de la généralisation des néoplasmes, mais elles apportent en faveur de la généralisation embolique un nouvel argument.

Un grand nombre d'observations seraient nécessaires pour en fixer l'importance pratique et le parti qu'en peuvent tirer le diagnostic et le pronostic, si peu éclairés par l'étude

de la formule leucocytaire, malgré le grand nombre des travaux publiés.

Il est fort possible que nos constatations soient exceptionnelles et puissent être faites seulement dans les néoplasmes généralisés ou en voie de généralisation. On doit en tenir compte, en tout cas, pour fixer le pronostic et juger de l'opportunité d'une intervention chirurgicale.

Mais il est fort admissible que des cellules cancéreuses s'échappent du foyer néoplasique, plus fréquemment que ne permet de le supposer l'apparition d'une greffe nouvelle. On démontrera peut-être que cet essaimage est fréquent, sinon constant, et que ces éléments perdent dans le sang qui les brasse, avant de se pouvoir fixer, une partie de leur activité, voire qu'ils sont détruits par les macrophages dans le sang même, dans les tissus et dans la rate.

Cette constatation deviendrait fort intéressante au point de vue de la physiologie pathologique générale : elle apporterait, en tout cas, aux cliniciens un élément de diagnostic dont des observations nombreuses et complètes peuvent seules préciser l'importance.

La dissolution préalable des globules rouges peut donc simplifier, dans le sang et les épanchements hémorragiques, la numération des éléments cellulaires nucléés, et faciliter la recherche des cellules anormales; elle peut, comme les autres méthodes, suffire à retrouver des microbes divers, bacille de Koch, streptocoque, pneumocoque, dont la présence dans le sang caractérise la *bactériémie*.

Elle est capable enfin de déceler, au milieu des globules blancs, des cellules cancéreuses, peut-être épithéliales, en tout cas, sarcomateuses dont l'essaimage intravasculaire caractérise la *néocytémie*.

III

ÉTUDE CLINIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE D'UNE TUMEUR PARADOXALE

OBSERVÉE SUR LA PLANTE DU PIED D'UN INDIGÈNE ALGÉRIEN

PAR MM.

J. BRAULT et J. TANTON

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques à l'École de médecine d'Alger.

Médecin-major de 2e classe, chargé du Laboratoire de bactériologie de l'hôpital militaire du Dey.

(PLANCHE VIII.)

L'étude qui va suivre se rapporte à une tumeur ayant présenté une évolution clinique et même certains détails histo-bactériologiques qui auraient pu, jusqu'à un certain point, malgré son volume, la faire rentrer dans le cadre de ces champignons botryomycosiques, qu'on a voulu élever naguère au rang d'entité morbide.

Cependant, ce néoplasme, analysé au point de vue histologique par des maîtres, a été reconnu pour être un sarcome mélanique des mieux caractérisés.

L'aspect et la nature du pédicule de la tumeur, qui montrait là une sorte de marche vers la guérison spontanée, la cure si simple et si facile de la néoplasie, sans la moindre velléité de récidive, sont bien faits pour étonner, après ce que nous savons de la malignité du sarcome mélanique.

La classe des sarcomes a déjà occasionné bien des surprises, l'observation que nous rapportons en est un exemple de plus.



Fig. 1



Fig. 2





Fig. 3



Fig. 4

OBSERVATION CLINIQUE

Larbi-ben-Mohamed, 70 ans environ, né à Orléansville et domicilié à Chéragas, depuis 25 ans, entre à la clinique des maladies cutanées à l'hôpital de Mustapha, le 19 mai 1903.

Le malade est absolument sourd, il ne comprend que les gestes, on ne peut obtenir de lui aucun renseignement précis.

Il présente à la face plantaire de l'avant-pied droit une tumeur qui occupe surtout la moitié interne de la région métatarsienne antérieure.

Cette néoplasie a la forme d'un large champignon.

Le chapeau, d'un brun violacé, présente, par-ci par-là, quelques rares traînées blanchâtres, surtout sur son pourtour; ce sont des vestiges de la couche dermo-épidermique éclatée. En dehors de ces points, à voir la coloration générale de cette partie du néoplasme, on penserait volontiers à une tumeur vasculaire dont on aurait fortement serré le pédicule.

De fait, ce pédicule existe et une rigole bien marquée court circulairement au-dessous du chapeau dont nous venons de décrire l'aspect; elle abrite quelques larves dont nous avons fait l'éducation et qui ont donné naissance à des mouches vertes vulgaires.

Les berges de cette rigole sont formées par la peau éclatée tout au pourtour et par le pédicule de la tumeur gros et court.

Le néoplasme a de la tendance à saigner quand on le touche; de plus, on exprime de la rainure sous-jacente une sorte de magma purulent à odeur forte.

Le 26 mai, nous appliquons la bande d'Esmarch; le malade est un instant étourdi à l'aide de chlorure d'éthyle et nous coupons le pédicule de la tumeur au thermo-cautère.

La surface de section ne suinte pas, on cautérise l'implantation du pédicule qui paraît prendre naissance dans la partie profonde du derme ou peut-être même dans l'hypoderme [1].

Nous avons aussi cautérisé le pourtour et notre action a même un peu porté sur le coussinet graisseux de la plante.

Ajoutons qu'au niveau de l'implantation du pédicule, la semelle plantaire paraissait comme déprimée et tassée, de sorte qu'après l'intervention, il y avait en quelque sorte une plaie en entonnoir.

Les suites ont été très simples; il n'y a, pour ainsi dire, pas eu de suintement au premier pansement.

Lors des pansements consécutifs en raison de l'énergie de notre cautérisation et aussi de l'âge et du peu de vitalité de notre sujet, on constate simplement une tendance un peu lente à la réparation.

Il n'y a jamais eu la moindre élévation de température.

1. Il est difficile de donner ici quelque chose d'absolument précis.

Vers la fin de juin, la plaie bourgeonne activement ; au cours de la première quinzaine de juillet, elle diminue rapidement, la cicatrisation complète est obtenue à la fin de ce mois.

Le malade reste à l'hôpital jusqu'à la fin du mois d'août, la cicatrisation est parfaite ; il n'est survenu depuis aucune velléité de récidive.

La tumeur enlevée pesait 96 grammes, le chapeau un peu ovalaire mesurait 7 centimètres dans le sens transversal et 8 centimètres dans le diamètre antéro-postérieur, les dimensions du pédicule étaient respectivement de 3 et 4 centimètres, soit sensiblement moitié moindres que celles du chapeau.

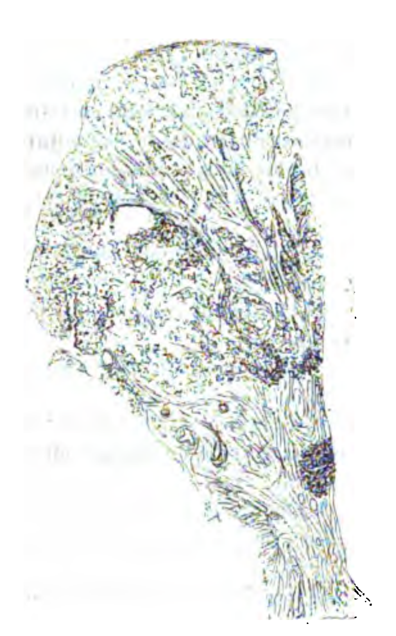


Fig. 1. — Coupe générale de la tumeur à un très faible grossissement.

L'examen histo-bactériologique de cette tumeur a été fait aussitôt après son ablation.

Des ensemencements sur les différents milieux de culture et en aérobiose après prélèvement aseptique ont donné naissance à des colonies de deux ordres différents qui ont été identifiées au *Staphylococcus albus* d'une part et au *Micrococcus cereus flavus* d'autre part (cette dernière espèce ne liquéfiait pas la gélatine). Mais, dans aucune des cultures, on ne put obtenir sous l'influence de la température les caractères de coloration que certains auteurs ont cru devoir donner comme caractéristiques du Botryomyces de Bollingen.

Dans les coupes histologiques, on a pu de même déceler, en certains points, quelques amas mûriformes, formés par l'agglomération de staphylocoques colorés par la méthode de Gram.

Des inoculations sous-cutanées et intra-péritonéales ont

été pratiquées chez le cobaye. Dans un cas, l'animal réagit et mourut au bout d'un mois après l'inoculation ne présentant aucune lésion viscérale appréciable; toutefois le sang du cœur donnait à l'ensemencement des colonies de staphylocoque blanc. Dans les autres cas, le cobaye ne réagit pas du tout, ou bien l'on n'observa au point d'inoculation qu'un petit abcès insignifiant et rapidement guéri.

Ces résultats mettaient donc fortement en doute le diagnostic de tumeur botryomycosique, si tant est qu'on pouvait même le porter.

L'examen anatomo-pathologique venait d'ailleurs confirmer le diagnostic bactériologique et permettait, en effet, d'écarter totalement le diagnostic de botryomycose, car la tumeur ne présentait nullement la structure de bourgeon charnu que l'on retrouve dans toutes les tumeurs de cette nature.

Cet examen anatomo-pathologique donnait même un résultat tellement inattendu et surtout tellement en contradiction avec les données cliniques actuelles, et avec l'évolution de l'affection chez le sujet, que nous demandâmes l'avis de maîtres en anatomie pathologique, et notre diagnostic fut confirmé par M. le professeur Letulle et M. le professeur Vincent, du Val-de-Grâce.

Microscopiquement, comme macroscopiquement, cette tumeur se décompose en deux parties, un pédicule et un chapeau supporté par lui.

Le pédicule est en majeure partie constitué par du tissu fibreux adulte, disposé en travées parallèles. Les cellules fixes y sont rares.

Par endroits, on trouve des points d'infiltration embryonnaire; les orifices vasculaires ne sont pas très nombreux, mais d'assez gros calibre et sans paroi propre; dans leur intérieur, on ne trouve pas de cellules de la tumeur.

Puis, au fur et à mesure qu'on s'écarte du point d'implantation du pédicule et que, par suite, l'on se rapproche de la base du chapeau, on voit les travées fibreuses se séparer et s'écarter les unes des autres, en rayonnant assez irrégulièrement.

En divergeant ainsi, elles laissent entre elles de larges espaces, qui sont eux-mêmes subdivisés par toute une arborisation de travées fibreuses secondaires et tertiaires, de grosseur de moins en moins considérable, et partant toutes des précédentes. Ces subdivisions conjonctives dessinent ainsi des aréoles assez irrégulières, qui sont remplies par des



Fig. 2. — Photographie d'une coupe de la tumeur passant vers l'intersection du pédicule et du chapeau.

cellules pour la plupart fusiformes, de grosseur assez régulière, à noyau assez volumineux et fortement coloré, et qui sont en quelque sorte appendues aux fibrilles conjonctives qui délimitent ces aréoles.

Vers leur terminaison, c'est-à-dire vers la périphérie du chapeau, les travées conjonctives deviennent moins denses, moins fibreuses, elles se dissocient en quelque sorte, s'élargissent, s'aèrent; les cellules augmentent considérablement de nombre, mais elles sont petites, irrégulières, c'est du tissu conjonctif jeune qui prend par endroits une apparence de tissu myxomateux.

A l'union du chapeau et de son pédicule, nous avons trouvé, sur une préparation, des formations glandulaires assez nombreuses, entourées de toute part d'épaisses travées fibreuses qui les séparent des aréoles cellulaires, tubes glandulaires qui présentent une lumière centrale arrondie très nette et qui ne sont autre chose que des glandes sudoripares.

Mais ce qui fait la caractéristique histologique de cette tumeur, c'est, outre la nature des cellules, la présence en quantité considérable de pigment de teinte ferrique qui infiltre abondamment la tumeur et lui donne sa couleur.

La répartition de ce pigment est assez irrégulière.

Dans le pédicule, il n'existe presque pas, ou ne se trouve qu'à sa périphérie, alors que la partie centrale en est totalement dépourvue.

Dans le chapeau, il est, au contraire, abondamment répandu, il infiltre presque toutes les travées conjonctives et accompagne leurs petites divisions. On le retrouve dans ces travées presque à la périphérie même du chapeau, pour le voir disparaître cependant dans la portion myxomateuse.

Mais il ne se limite pas aux travées fibreuses et infiltre les cellules elles-mêmes d'une façon d'ailleurs très irrégulière. Dans certaines aréoles et particulièrement celles qui se trouvent le plus près du pédicule, toutes les cellules sont pigmentées; on ne distingue ni noyau ni protoplasma, les corps cellulaires ne sont plus représentés que par des amas pigmentaires. Cette mélanose des cellules est très marquée, aussi bien dans la portion centrale que dans la portion périphérique de la tumeur; mais plus on s'approche de la surface externe du chapeau, plus elle est en quelque sorte discrète, un certain nombre seulement de cellules des aréoles, et spécialement celles qui sont le plus près des travées fibreuses sont pigmentées, les autres restent indemnes.

Il s'agit donc bien là d'un sarcome mélanique fuso-cellulaire, tout au moins histologiquement parlant, mais on assiste à une évolution toute particulière de ce mélano-sarcome, qui, par la transformation fibreuse de son pédicule, supprimait en quelque sorte sa circulation et se condamnait de lui-même à une disparition plus ou moins tardive.

CONCLUSIONS

Il ressort donc de l'examen microscopique complet et répété, que le néoplasme que nous avons observé était un sarcome mélanique fuso-cellulaire.

Toutefois, en présence de ce diagnostic, nous devons formuler quelques remarques cliniques.

Le sarcome cutané à manifestation unique est plutôt rare, la pédiculisation si nette observée par nous est tout à fait étrange dans cette catégorie de tumeurs.

La coloration du chapeau, qui rappelle la teinte d'une tumeur dont on aurait serré la base, le pédicule exclusivement fibreux, très peu vasculaire, faisaient immédiatement penser à une néoplasie en train « de se couper les vivres » ; la guérison si simple, l'absence de récidive, jurent également avec les indications cependant très précises du microscope.

En d'autres termes, nous nous sommes trouvés en présence d'un néoplasme que l'analyse histologique nous permet d'étiqueter sarcome mélanique et que la clinique nous montre comme une tumeur circonscrite, pédiculée, en voie de guérison spontanée au moment où une intervention très simple l'a retranchée d'une façon définitive sans la moindre velléité de récidive.

C'est dans cette contradiction que se trouve tout entier l'intérêt de cette observation qui est bien faite pour montrer que certaines tumeurs rangées histologiquement parmi les plus malignes peuvent parfois comporter quand même un pronostic extrêmement bénin.

EXPLICATION DE LA PLANCHE VIII

Fig. 1. — La tumeur vue de face.
Fig. 2. — La tumeur vue de profil.
Fig. 3. — Face inférieure du chapeau avec l'insertion du pédicule.
Fig. 4. — Le pied après guérison.

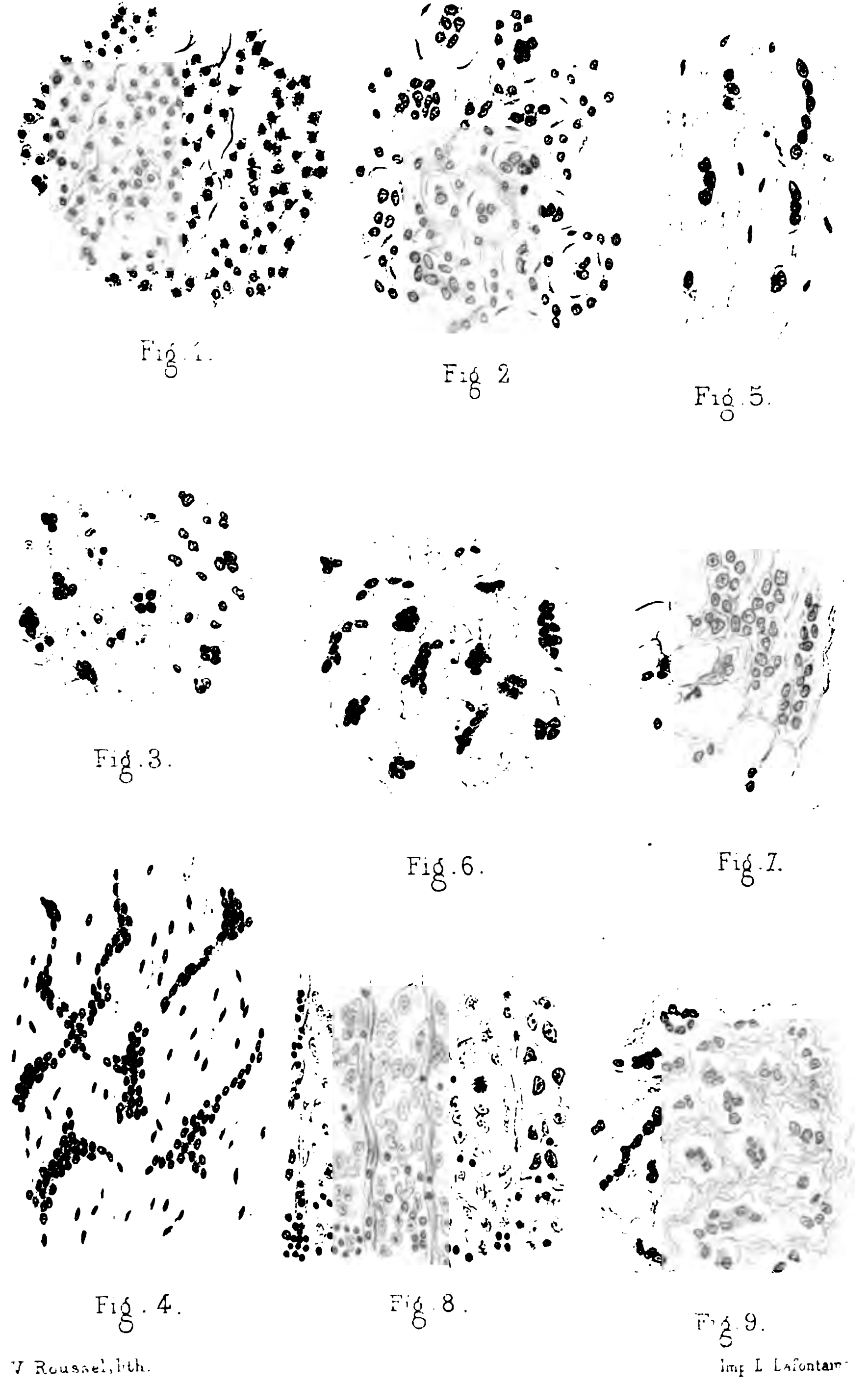


Fig. 1. Fig. 2 Fig. 5. Fig. 3. Fig. 6. Fig. 7. Fig. 4. Fig. 8. Fig. 9.

V. Roussel, lith.

Imp. L. Lafontaine

Masson & Cie, éditeurs.

IV

OBSERVATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET CRITIQUES SUR LES TUMEURS ENDOTHÉLIALES

(*Troisième Mémoire*)

LES ENDOTHÉLIOMES PRIMITIFS DES VOIES LYMPHATIQUES

PAR

Le Dr Hector RAVENNA

Assistant.

(TRAVAIL DE L'INSTITUT ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE L'UNIVERSITÉ ROYALE DE PADOUE DIRIGÉ PAR M. LE Pr A. BONOME)

(PLANCHE VII).

Parmi les endothéliomes, le groupe de ceux qui prennent origine dans les vaisseaux et les espaces lymphatiques a soulevé les plus fortes objections et offre effectivement les plus grandes difficultés de diagnostic. Cela vient de ce qu'on examine rarement ces tumeurs dans les périodes initiales mêmes de leur formation, et de ce que, dans les phases avancées, la forme et la disposition des éléments, ainsi que leurs rapports avec le tissu connectif de soutènement, présentent quelque ressemblance avec les caractères observés généralement dans les cancers. C'est pourquoi la difficulté de faire un diagnostic différentiel entre les endothéliomes lymphatiques et les cancers peut être insurmontable quand la tumeur est originaire d'organes et de tissus fournis d'épithélium.

Et tenant précisément compte du jugement exprimé par

M. Ribbert[1], qu'on ne pourra faire un diagnostic d'endothéliome certain que pour les tumeurs prenant origine dans les organes privés d'épithélium, il m'a paru utile d'exposer ici les résultats de mes examens histologiques pratiqués sur une tumeur primitive des ganglions lymphatiques, avec une importante métastase du foie. Cette tumeur est très favorable en ce que, ayant pris origine de l'endothélium des sinus lymphatiques, elle rentre précisément dans la catégorie des néoplasmes qui ont été faussement appelés cancers des ganglions lymphatiques, dénomination qui fournit une nouvelle preuve de la ressemblance entre les endothéliomes et les cancers.

Si, dans le foyer primitif et dans les métastases, je puis mettre en relief des propriétés spéciales de structure, qui permettent de prouver qu'il existe quelques caractères différentiels entre la tumeur que je décrirai et un cancer typique, ces caractères, si on les voit se répéter dans d'autres tumeurs de nature endothéliale douteuse, que j'ai l'intention de décrire, pourront servir à confirmer pour eux le diagnostic d'endothéliome des espaces et des vaisseaux lymphatiques.

Les recherches auxquelles je me suis livré me paraissent donc très importantes, puisqu'elles doivent me porter à conclure si la catégorie des lymphangio-endothéliomes est plus ou moins juste, ou mieux encore si le diagnostic de lymphangio-endothéliome n'a pas été fait avec trop de facilité ou avec des critériums qui, quelquefois, ne sont pas rigoureusement exacts.

Ce soupçon d'erreurs de diagnostic ne vient que trop naturellement lorsque, parcourant des traités et des périodiques scientifiques de ces dernières années, on voit rapportés un si grand nombre de cas de lymphangio-endothéliomes d'organes les plus divers, qu'il serait superflu et même dangereux de vouloir les rappeler. En effet, les caractères fondamentaux de telles tumeurs échapperaient à l'observation si, voulant suivre ce système de citations, je me perdais dans ces détails superflus ; il sera plus utile, au con-

1. Ribbert, Das Endotheliom. (*Lehrbuch der allgem. Pathol.*, etc., Leipzig, 1901, p. 593.)

traire, de citer les auteurs qui, par des monographies sur ce sujet ou par de sérieuses observations critiques sur cette catégorie de tumeurs, ont cherché à mettre les critériums en relief, d'une manière synthétique, pour en faire le diagnostic.

M. Volkmann [1], se basant sur de très nombreux examens histologiques de tumeurs, spécialement des glandes salivaires, résume quelques caractères qui, selon lui, suggèrent le diagnostic d'endothéliome des fentes lymphatiques.

Dans l'état initial de la néoformation, on assiste à un passage graduel de la forme plate de l'endothélium qui revêt la lacune lymphatique, à une forme cubique ou polygonale, puis à une multiplication des cellules endothéliales, qui se disposent en séries linéaires, de manière que les deux extrémités seulement, libres, comme elles le sont, de tout contact avec des éléments voisins, conservent l'aspect fusiforme qui en rappelle l'origine.

Plus tard, se forment des amas cellulaires semblables à ceux du cancer, avec cette différence très importante : que, dans le cancer, les amas sont séparés des fibres connectives environnantes par le moyen de l'endothélium normal de la fente lymphatique qu'ils ont envahie, tandis que, dans l'endothéliome, les cellules néoplasiques sont en contact intime et direct avec les fibres conjonctives, et si même elles viennent à se détacher de ces dernières, elles n'y laissent adhérente aucune cellule qui ressemble à l'endothélium normal.

Outre les groupes de cellules entre les lacunes lymphatiques, on voit de préférence, dans les tumeurs en question. des formations creuses, tubulaires, limitées par des éléments néoplasiques, tubulés, qui finissent toujours en amas pleins; on y voit aussi des cellules disposées en alvéoles, qui ont toutefois une tendance à prendre une direction prédominante dans le sens de la longueur, et cela en rapport avec le sens des faisceaux connectifs.

Selon M. Volkmann, les dégénérations hyaline, mu-

1. Volkmann, Ueber endotheliale Geschwülste, zugleich ein Beitrag zu den Speicheldrüsen- und Gaumentumoren. (*Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, Band 41, 1895, p. 1-180.)

queuse ou cartilagineuse du connectif de soutènement, le manque d'un rapport manifeste entre la tumeur et un épithélium, certains aspects enfin, que ces néoplasmes présentent à leur périphérie, qui font qu'on observe des formes de passage des faisceaux cellulaires épithélioïdes en cellules qui doivent être considérées comme l'endothélium normal plat des fentes lymphatiques du tissu environnant, prendraient véritablement l'importance de caractères spécifiques.

M. Lubarsch[1] objecte que, bien que les dégénérations du connectif dans les endothéliomes soient très fréquentes, elles ne peuvent constituer un caractère spécifique, attendu que, rarement, il est vrai, elles ont été observées dans les cancers; de même qu'il est impossible quelquefois de démontrer dans les cancers la liaison entre la tumeur et l'épithélium qui en a été la matrice.

Il ajoute que M. Ribbert a démontré que, toujours dans les cancers l'épithélium peut se présenter quelquefois dans les zones périphériques du néoplasme sous la forme de cellules minces et plates, et être pris ainsi pour l'endothélium des lacunes lymphatiques.

On doit donc, en vertu de ces considérations, regarder comme probable seulement le diagnostic d'endothéliome, si l'on ne peut observer dans les phases initiales et tenir toujours présents quelques détails cytologiques qui distingueraient la cellule épithéliale de l'endothéliale.

A ce sujet, il me semble utile de faire remarquer que, pendant qu'il est trop difficile de faire une distinction entre les deux espèces de cellules, en se basant sur la dimension des granules colorables par la méthode d'Altmann, plus fins dans l'endothélium que dans l'épithélium, la recherche détaillée et la sérieuse observation cytologique peuvent être une aide puissante pour le diagnostic différentiel, lorsque surtout on réussit à mettre en relief des détails de structure d'une espèce donnée de cellules.

On peut prendre pour exemple la présence des granules de kératohyaline, de la fibrillation protoplasmatique et des

1. Lubarsch, Endotheliom. (*Ergebnisse* de Lubarsch et Ostertag, II Jahrgang, 1895, p. 592-597.)

appendices épineux de l'épithélium plat du réseau malpighien, lequel a un caractère si spécial que M. Hinsberg [1] en a tiré un de ses plus forts arguments contre l'hypothèse de M. Volkmann sur la nature endothéliale des tumeurs de la parotide. Parmi les preuves directes que ces tumeurs des glandes salivaires sont épithéliales, il donne, en effet, la plus grande valeur à la présence des appendices épineux dans les cellules néoplasiques, comme on n'en trouve que dans les épithéliums plats, aux processus de sécrétion cellulaire admise, en général, seulement pour les épithéliums, et à la disposition des éléments néoplasiques, reproduisant des images ayant l'aspect de glandes. A ces arguments, il en ajoute d'indirects qui, dans leur ensemble, constituent la partie de son travail ayant la forme d'une critique rigoureuse et juste, et qui nous intéresse surtout comme une objection au diagnostic d'endothéliome des espaces lymphatiques.

M. Hinsberg, entre autres, affirme qu'il est presque impossible de distinguer une prolifération primaire d'endothélium d'une invasion néoplasique secondaire dans les fentes du conjonctif; qu'un carcinome prolifère là où il trouve la plus petite résistance, par conséquent entre les fentes, dans lesquelles il n'est pas toujours donné de voir un endothélium entre le conjonctif et les cellules épithéliales néoplasiques, aussi parce que les lacunes lymphatiques ne sont pas toutes normalement revêtues d'une couche endothéliale continue. Le fait qu'on ne trouve aucun rapport entre la tumeur et l'épithélium de l'organe primitivement frappé ne prouve rien contre la nature épithéliale; cette opinion est spécialement valable pour les tumeurs de la parotide, dans lesquelles l'auteur, par des recherches embryologiques, admet comme très facile le développement de néoplasme par les germes qui y sont inclus, selon la théorie bien connue de M. Cohnheim.

Les résultats de M. Hinsberg, que M. Willms [2] a, lui

1. Hinsberg, Beiträge zur Entwickelungsgeschichte und Natur der Mundspeicheldrüsengeschwülste. (*Deutsche Zeitschrift für Chirurg.*, Band 51, 1899. p. 320.)

2. Willms, Die Mischgeschwülste. (*Ergebnisse* de Lubarsch et Ostertag, VII Jahrgang, 1900-1901.)

aussi, pleinement confirmés, infirment donc le diagnostic d'endothéliome pour un fort groupe de tumeurs, les observations sur cet endothéliome des glandes salivaires étant très nombreuses.

On doute aujourd'hui de la nature endothéliale d'une autre catégorie de tumeurs, c'est-à-dire de celles qui ont été décrites par M. Braun [1] comme endothéliomes de la peau. Il s'agit de néoplasmes qui ne présentent pas les caractères histologiques des cancroïdes, lesquels reproduisent des dispositions semblables à des alvéoles ou à des sections de tubes glandulaires, fréquemment avec une dégénération hyaline des cellules et du connectif et sans aucun rapport manifeste entre la tumeur et les épithéliums de revêtement. Mais M. Krompecher [2] affirme que ces tumeurs ne furent diagnostiquées endothéliomes par M. Braun que par exclusion, les preuves de leur origine aux dépens de cellules endothéliales manquant et les caractères présentés par M. Braun pour le diagnostic d'endothéliome, comme, par exemple, la présence de cordons cellulaires, de kystes, de concrétions calcaires et de dégénération hyaline, n'ayant aucune valeur de spécificité.

M. Krompecher démontre ensuite, en s'appuyant sur les rapports de continuité, trouvés au moyen de coupes en séries, entre les tumeurs examinées par lui, semblables à celles de M. Braun, et l'épithélium de la peau, que ces tumeurs sont de vrais cancers représentant un type de passage entre le cancroïde et l'adéno-carcinome [2]; il les appelle, d'après leur structure, cancers à type glandiforme de l'épithélium superficiel, duquel il prendrait origine, en partant toutefois de la couche cellulaire cylindrique du réticulum malpighien.

M. Borrmann [3] dans sa critique des susdites tumeurs endothéliales, dans les *Ergebnisse* de Lubarsch et Ostertag,

1. Braun, Ueber die Endotheliome der Haut. (*Archiv fur klinische Chirurgie*, Band 43, Heft I, 1892, p. 196-215.)
2. Krompecher, Der drüsenartige Oberflächenkrebs — Carcinoma epitheliale adenoïdes. (*Ziegler's Beiträge*, Band 28, p. 1-40.)
3. Borrmann, Endotheliom. (*Ergebnisse* de Lubarsch et Ostertag, VII Jahrgang, 1900-1901, p. 870.)

confirme les jugements de M. Krompecher; il affirme même qu'après l'examen d'un grand nombre de tumeurs de la peau, il était arrivé lui-même, avant de connaître le travail de M. Krompecher, à conclure qu'il existe un groupe de cancers partant de la couche inférieure du réticulum malpighien et se distinguant par bien des caractères des cancers ordinaires de l'épithélium plat.

Dans ces tumeurs glandulaires de la peau, il faut reconnaître que l'absence de dégénération cornée et le manque de cellules pourvues d'appendices, comme les cellules épineuses du réticulum malpighien, peuvent, à première vue, justifier un diagnostic contraire au cancer. Toutefois, en admettant une histogénèse différente des cancroïdes communs, le diagnostic de tumeur épithéliale peut être fait : alors on crée pour la peau une espèce de tumeur épithéliale qui, dans sa disposition et dans les caractères des éléments qui la constituent, ne diffèrent plus de certains cancers d'autres épithéliums de revêtement ou d'épithéliums glandulaires. Dans ces derniers, le diagnostic différentiel avec l'endothéliome des espaces ou des vaisseaux lymphatiques est très difficile et doit toujours être formulé avec la plus grande prudence, en admettant généralement, à cause des cas si fréquents de cancer dans les organes pourvus d'épithélium, l'endothéliome seul quand il est bien évident, que le point de départ du néoplasme est l'endothélium des lymphatiques. Et quand, par exemple, M. Ssobolew[1] diagnostique endothéliome prenant origine des espaces lymphatiques, une tumeur primitive de l'estomac, bien qu'il nous dise que les cellules néoplasiques sont disposées en séries linéaires dans les espaces du conjonctif, que le passage entre ces cellules et les endothéliums des espaces lymphatiques est clair, qu'il manque tout rapport entre la tumeur et les glandes, il faut toutefois reconnaître juste l'objection de M. Borrmann, auquel les figures annexées au travail de M. Ssobolew font conclure qu'il s'agissait d'un cancer dont les éléments avaient pénétré parmi les faisceaux du connectif.

1. Ssobolew, Zur Lehre den endothelialen Neubildungen. (*Virchow's Archiv*, Band 161, 1900. S. 56.)

A propos des rapports des éléments néoplasiques avec le stroma connectif, quelques observateurs ont voulu trouver des différences entre le cancer et l'endothéliome. Je me souviens, entre autres, que M. Ribbert[1] affirme que les cellules dans l'endothéliome remplissent les fentes du connectif dans toutes les directions, de sorte que les amas de fibrilles connectives avec les vaisseaux sanguins sont, de tous côtés, entourés de cellules et traversés par elles, tandis qu'il n'y aurait pas un contact aussi intime dans le cancer.

M. Borst[1] insiste aussi sur le lien plus étroit entre le stroma et les cellules dans l'endothéliome, et il remarque que les endothéliums proliférés non seulement s'adossent çà et là au connectif environnant, mais encore qu'ils s'y attachent avec tant de ténacité qu'on ne parvient pas à les en détacher, même avec la plus forte secousse, et l'on voit des cellules endothéliales munies de prolongements avec lesquels elles s'unissent, ainsi qu'avec le stroma.

Mais il ajoute aussitôt, pour enlever à ce rapport un caractère absolu de spécificité, que le lien entre les cellules et le stroma peut, quelquefois, être très intime dans les cancers et manquer, au contraire, dans certains endothéliomes. Il me semble, toutefois, qu'il faut toujours se rappeler que les rapports entre les cellules du cancer et le stroma bordant la paroi des nids n'est pas, en général, très intime; de sorte que si l'on venait à prouver que des rapports intimes entre les cellules néoplasiques et le stroma connectif existent, au contraire, dans les endothéliomes, cela pourrait être invoqué comme un bon criterium diagnostique.

M. Borst donne, en outre, une grande importance à l'action exercée par l'alcool, toujours en ce qui regarde les rapports entre les tissus d'une tumeur, affirmant qu'en présence d'amas néoplasiques entre les voies lymphatiques, on peut penser qu'il s'agit d'une invasion de cancer, si ces amas, sous l'influence de la fixation par l'alcool, se rétractent de la paroi des lymphatiques, et de production d'endothéliome si la rétraction ne s'est pas produite.

1. Voir Borst, *Die Lehre von den Geschwülsten.* Band I, Wiesbaden, 1902.

M. Borst recommande de ne pas oublier ce caractère différentiel auquel il croit devoir donner une très grande importance, bien qu'il ne soit pas d'une spécificité absolue. En conclusion, les critériums fondamentaux avec lesquels on fait le diagnostic d'endothéliome des vaisseaux et des fentes lymphatiques sont encore aujourd'hui les suivants, énoncés et discutés par M. Borrmann[1] :

I. Lignes cellulaires délicates, minces, le long des vaisseaux ou des fentes lymphatiques, disposées parallèlement aux faisceaux du connectif et qui finissent souvent en pointe aux deux extrémités.

II. Phases de passage des endothéliums qui revêtent les voies lymphatiques aux cellules constituant les masses de tumeur qui remplissent la lumière.

III. Participation des voies lymphatiques voisines à la progression de la tumeur, puisque les endothéliums commencent à croître.

IV. Manque de rétraction des masses de la tumeur de la paroi des lymphatiques après le durcissement.

V. Dégénération hyaline du conjonctif et des cellules de la tumeur.

M. Borrmann oppose à ces cinq caractères de fortes objections que je résume ici. On peut voir des lignes délicates et minces de cellules en quelque tumeur que ce soit, ce qui dépend moins de l'espèce de tumeur que du tissu dans lequel elle pénètre; dans un connectif fibreux et fort tendu, avec d'étroites fentes, les éléments néoplasiques se disposent précisément en lignes, dans lesquelles la cellule placée à l'une des extrémités peut se présenter pointue, parce qu'elle se pousse en avant comme pour s'insinuer vers le connectif dense qui lui offre une forte résistance. Quant aux rapports avec les voies lymphatiques, le passage des endothéliums aux amas de tumeurs qui remplissent la lumière peut être illusoire quand on se rappelle que lorsque les amas de cellules de cancer pénètrent dans les voies lymphatiques, les endothéliums de celles-ci réagissent en proliférant et les

1. Borrmann, *loc. cit.*

cellules à peine formées prennent une figure très ressemblante à l'épithéliale. En outre, M. Borrmann admet que, parfois, dans les cancers, les cellules néoplasiques croissent le long de la paroi des voies lymphatiques en une seule couche, en élargissant la fente qu'ils envahissent et en laissant ainsi une lumière au milieu.

« J'insiste, écrit-il, sur ce point, qu'une modification de forme et une prolifération des endothéliums des voies lymphatiques voisines dans une tumeur maligne, ne peuvent justifier la conclusion que la tumeur est un endothéliome et que la tumeur elle-même croît à mesure que croissent les endothéliums voisins...

« Si ces appréciations avaient été prises en considération, plusieurs diagnostics d'endothéliome n'auraient pas été formulés. »

M. Borrmann ne donne aucune valeur à la rétraction qui, selon lui, dépendrait principalement de la qualité du liquide conservateur; les endothéliomes durcis dans l'alcool montrent peut-être toujours cette rétraction, mais les carcinomes fixés dans le liquide de Zenker, jamais ou très rarement.

Enfin, la dégénération hyaline peut se présenter dans n'importe quelle espèce de tumeur.

La réfutation des divers caractères des endothéliomes primitifs des voies lymphatiques, que quelques-uns donnaient comme spécifiques, a été faite, comme on l'a vu, par M. Borrmann, avec une critique rigoureuse, et tirée de l'observation des faits, car il est toujours dit que l'on rencontre des images très ressemblantes dans certains cas de cancer. On comprend que ces caractères, pris isolément, peuvent se répéter dans des tumeurs d'une autre nature; s'il n'en était pas ainsi, c'est-à-dire si les endothéliomes des voies lymphatiques offraient à l'observation microscopique quelque chose de vraiment spécifique, ce ne serait plus le cas de parler d'une vraie difficulté de diagnostic différentiel avec le cancer. Au contraire, il me semble que nous devons nous demander :

1. Si vraiment il faut donner une importance si relative

à tous les caractères cités ou s'il n'y en avait que quelques-uns, voire même un seul, qui puisse être invoqué de préférence quand on veut faire un diagnostic exact d'endothéliome;

II. Si l'examen de ces tumeurs tant discutées nous fournit quelque autre caractère n'ayant pas été étudié jusqu'à présent par les divers observateurs;

III. Si plutôt, comme je le crois probable, le diagnostic d'endothéliome doit être formulé en vertu de l'ensemble des caractères cités ou du degré de leur diffusion, et non, au contraire, en vertu d'un ou deux d'entre eux ou par le fait même que ces caractères se rencontrent dans quelque point circonscrit de la tumeur. Ne donnant pas de l'importance seulement au détail, mais nous faisant aussi une opinion synthétique des particularités de la structure et des rapports des cellules néoplasiques entre elles et avec le stroma, je crois qu'on pourra plus facilement décider si vraiment il existe un endothéliome des voies lymphatiques et comment on peut le distinguer du cancer.

C'est avec ces données que j'ai étudié quelques tumeurs, pour deux desquelles je dirai tout de suite que deux faits déposaient en faveur du diagnostic d'endothéliome des voies lymphatiques, le premier, parce que ces tumeurs dérivaient d'organes ordinairement dépourvus d'épithélium, le second, parce que l'examen histologique n'a pas mis en évidence une structure parfaitement semblable à celle du cancer.

C'est ce qui résulte de l'étude des cas que j'ai étudiés et que je vais décrire.

Premier cas. — Napoléon San..., âgé de 60 ans. Autopsie faite le 28 février 1902, dont voici les particularités qui nous intéressent :

Teint ictérique de la peau et des sclérotiques. De la cavité abdominale ouverte sort environ un litre de liquide séreux, demi-transparent, jaunâtre; dans la plèvre gauche, on trouve également du liquide séreux, dont le volume est de 300 centimètres cubes. Les ganglions mésentériques, surtout ceux qui correspondent à l'intestin grêle, sont tuméfiés; quelques-uns d'entre eux atteignent la grosseur d'un œuf de pigeon et, sectionnés, ils présentent des zones rouges alternant avec des zones d'un blanc grisâtre.

Le foie est fortement augmenté de volume et a presque pris une forme conique par la réduction du lobe gauche. Il déborde les côtes de plus de quatre travers de doigt. La capsule de Glisson est transparente; on voit à travers d'abondantes zones rosées sur lesquelles se détachent nettement des lignes rouges. La consistance de tout le foie est augmentée; dans certains points, elle est presque ligneuse.

Sur la surface de section, l'organe présente un aspect bariolé; en effet, le fond est d'une couleur jaune verdâtre, évidemment par suite de l'infiltration de pigments biliaires; sur ce fond, on trouve de nombreuses zones rondes, dont les dimensions vont d'une petite lentille à une pièce de cinq centimes et qui ont une couleur blanc grisâtre. Le tissu qui enveloppe ces zones rondes est rougeâtre et quelquefois entièrement rouge. Ces trois couleurs, si différentes entre elles, comme le blanc grisâtre, le jaune vert et le rouge, en s'alternant, donnent au foie l'aspect bariolé caractéristique dont j'ai déjà parlé.

Les parties du tissu qui ont la couleur jaune verdâtre et qui correspondent au parenchyme hépatique non envahi de production néoplasique sont très consistantes et d'un aspect lardacé; ce qui donne à supposer qu'outre les infiltrations biliaires, elles ont subi une dégénération amyloïde. On en fait aussitôt des coupes au microtome à congélation. Ces coupes, traitées avec une solution aqueuse de méthyle violet, présentent des zones et des stries rosées qui se colorent comme la substance amyloïde. La vésicule biliaire est réduite de volume, à parois épaissies, et contient une bile verdâtre très dense.

Les ganglions lymphatiques périportaux et péripancréatiques sont notablement tuméfiés et en quelques points hémorragiques. En dehors du foie et des ganglions lymphatiques mésentériques, périportaux et péripancréatiques, aucun autre organe ne se montre envahi de tumeur. Nous nous demandons alors où la tumeur elle-même a pris origine et la question est clairement résolue par l'examen histologique fait sur divers ganglions et en différents points du foie, fixés dans l'alcool et dans le liquide de Zenker et colorés ensuite par les méthodes ordinaires de la technique histologique. Des préparations fort démonstratives m'ont été données spécialement par la méthode de Van Gieson, l'hématoxyline, la safranine et l'alcool picriqué.

A l'examen microscopique des ganglions lymphatiques avec de petits grossissements, on voit les sinus corticaux et médullaires beaucoup plus amples que dans leur état normal et occupés par de grandes cellules ayant l'aspect des épithéliales.

On trouve encore de ces cellules dans de larges espaces qui, pendant de longs trajets, se sont formés entre la capsule et les follicules, et dans les espaces qui séparent entre eux les follicules. Au milieu de la portion centrale du ganglion existent des points où les cordons médullaires, à cause de la compression exercée par les amas d'éléments néoplasiques, sont réduits à une épaisseur très minime; d'autres

points où il n'est resté du tissu du ganglion, au milieu des cellules de la tumeur, que la trame connective, et enfin des points où l'on ne voit plus qu'un agrégat de cellules de tumeur.

Un examen avec les plus forts grossissements démontre que les sinus lymphatiques, dilatés et remplis de cellules néoplasiques, ne présentent que rarement leurs parois tapissées tout autour de ces cellules, et même je n'ai vu cette disposition en couche plus ou moins continue le long du bord d'un follicule ou d'un cordon médullaire que dans quelques points seulement des ganglions moins tuméfiés.

Au contraire, les cellules sont, en général, accumulées sans ordre, toujours nettement séparées l'une de l'autre et divisées par des tractus conjonctifs, en beaucoup de nids. Il est impossible de décider si cette trame connective est une formation liée au développement du néoplasme, ou celle qui existait déjà comme tissu de soutènement du ganglion; quoi qu'il en soit, un caractère intéressant et digne de remarque c'est que, bien souvent, le réticulum connectif présente des fibrilles beaucoup plus fines et plus délicates que celles qu'on rencontre ordinairement dans le cancer et que, dans de larges zones, les fibrilles mêmes manquent, ou sont très rares, autre fait qu'on n'observe pas ordinairement dans le cancer. Pourtant, à part ces détails, on ne peut nier que le rapport entre les cellules et le connectif est tel que la ressemblance avec la disposition alvéolaire propre aux tumeurs épithéliales est parfait en beaucoup de points et qu'il n'est même pas possible de différencier la cellule néoplasique d'une cellule commune de cancer. En effet, les éléments qui constituent la tumeur dans les ganglions sont ovales, ou triangulaires ou irrégulièrement polygonaux, quelquefois fuselés, avec le protoplasme finement granuleux, rarement avec de petites vacuoles et un petit noyau ovale contenant une substance chromatique disposée en granules fins et très rares.

Quelques cellules contiennent un très grand noyau; les noyaux présentant diverses phases de processus caryocinétique sont en nombre discret.

J'insiste sur une particularité cytologique à laquelle on doit, il me semble, attacher la plus grande importance; c'est que, là même où les amas de cellules néoplasiques sont étendus en grandes masses, on n'y découvre ni processus graves de dégénération, ni corps inclus, ni foyers de nécrobiose comme, si souvent, il est donné de l'observer dans les cancers. Dans le parenchyme du ganglion encore intact, en correspondance de follicules ou en correspondance de cordons médullaires, l'invasion des cellules néoplasiques est très rare ou nulle; quelquefois, au contraire, se produisent des hémorragies abondantes et diffuses.

On voit des vaisseaux sanguins extra-capsulaires autour de ces ganglions lymphatiques mésentériques et périportaux; ces vaisseaux sanguins, au milieu de globules rouges, contiennent à l'intérieur et en abondance des cellules néoplasiques.

Examen histologique du foie. — Aux points où la tumeur n'est plus largement représentée, on voit dans les vaisseaux intra-acineux, c'est-à-dire entre les travées de cellules hépatiques, des amas d'éléments néoplasiques généralement disposés en séries linéaires. La lumière des susdits capillaires n'est pas entièrement remplie par ces éléments, et même, entre l'amas et la paroi du capillaire, existe toujours un espace parfois occupé par quelques globules rouges et limité tout autour par l'endothélium vasculaire normal et disposé en couche continue. C'est là une preuve certaine qu'il s'agit d'une invasion secondaire de tumeur dans le foie par un transport métastatique le long des vaisseaux sanguins.

Naturellement, les travées de cellules hépatiques ressentent les effets nuisibles de la compression exercée sur elles par la dilatation des capillaires intra-acineux et sont, par conséquent, plus ou moins atrophiées jusqu'à être réduites en lignes protoplasmiques très minces avec des noyaux semblables à des petits points. Même aux points où la tumeur est plus largement représentée, il s'agit toujours d'amas cellulaires dont beaucoup, pourtant, sont plus grands et se trouvent ou dans les plus grandes ramifications vasculaires du foie, ou complètement entourés d'un parenchyme hépatique; ce qui fait penser qu'ils proviennent de la fusion des plus petits amas contenus précédemment dans les capillaires intra-acineux, lesquels se sont unis après la destruction des cellules hépatiques qui les tenaient séparés.

Les détails histologiques de la plus grande importance sont : que dans tous ces amas de cellules néoplasiques, les éléments ne sont pas séparés entre eux et l'on n'en peut reconnaître les limites, mais ils constituent, au contraire, des amas de protoplasme parsemés de noyaux; que les cellules extrêmes des petits groupes ou des rubans protoplasmatiques sont souvent fuselées et finissent en pointes sans que l'on puisse en trouver une explication dans la résistance opposée par le milieu, puisqu'elles se trouvent libres dans la lumière vasculaire; finalement, qu'un rapport que je tiens pour caractéristique est celui que je désire mettre en relief, entre les éléments néoplasiques et le stroma connectif. Comme il y a des points où n'existe plus aucune trace de parenchyme hépatique, on voit alors un ensemble de fibrilles conjonctives au milieu desquelles se trouvent de petits amas de cellules néoplasiques toujours avec les mêmes particularités de structure et de rapports. Le connectif est si abondant et si épais, ses rapports avec les amas de cellules néoplasiques sont si intimes que, bien qu'il y ait souvent une disposition à la formation de nids, comme on le voit dans le cancer, l'impression d'ensemble est bien différente de celle que donne le cancer, comme si les cellules ou les groupes de cellules néoplasiques s'étaient à grand'peine infiltrées au milieu d'un tissu conjonctif épais.

Il a été dit, et avec raison, que d'autres tumeurs, parmi lesquelles

les cancers eux-mêmes, prennent un aspect semblable lorsque les cellules rencontrent, en s'avançant, une forte résistance dans le tissu qu'elles envahissent. Cette considération me semble avoir la plus grande valeur lorsqu'on se trouve en présence d'un tissu normalement compact. Dans notre cas, je dirai, au contraire, que la constitution à texture serrée du connectif est un signe caractéristique de la tumeur, car le tissu hépatique qui, ordinairement, a une consistance molle et homogène, par rapport à ce fait, présente généralement la métastase, par exemple, de cancer, où abondent les cellules néoplasiques. Celles-ci, toujours pour continuer notre comparaison avec le cancer, sont disposées en alvéoles par suite d'un entrelacement conjonctif beaucoup plus rare et non en contact avec les cellules, comme on l'a vu dans la tumeur que j'ai décrite.

J'ai dit que dans le foie, les métastases de cancer présentent généralement une prépondérance de cellules, sans oublier que, quelquefois, les métastases de squirrhe conservent, elles aussi, un caractère squirrheux, c'est-à-dire qu'elles se présentent avec une abondance de conjonctif et avec une prépondérance de celui-ci sur les éléments néoplasiques. Mais on peut pourtant toujours différencier ces foyers métastatiques d'un cancer squirrheux, des localisations des tumeurs dont je m'occupe, surtout parce que dans ces dernières manquent les dégénérations et les inclusions cellulaires qui se présentent plus ou moins étendues dans les cancers, et qu'en outre, des rapports de contact intime, comme on n'en voit pas dans les cancers, existent entre les cellules de chaque amas et entre les cellules mêmes et le stroma.

Je n'insiste pas sur les altérations secondaires du parenchyme hépatique, c'est-à-dire des aires d'infiltration parvi-cellulaire, d'atrophie et de nécrobiose des cellules hépatiques et des hémorragies interstitielles. Je passe au diagnostic de la tumeur, diagnostic qui, d'après ce que j'ai dit, me semble ressortir bien clairement et sans aucun doute possible.

Les ganglions lymphatiques du mésentère, les péripancréatiques, les périportaux et le foie sont le siège de tumeur; dans le foie, il s'agit, sans aucun doute, d'une invasion néoplasique secondaire s'effectuant le long des voies sanguines.

Quand ce ne serait donc que par exclusion, la tumeur doit être considérée comme primitive des ganglions lymphatiques du mésentère et, par sa structure, comparable au sarcome alvéolaire épithélioïde de Zahn[1] ou à la variété appelée injustement cancer primitif des ganglions.

1. ZAHN, Sarcoma alveolare epithelioides (*Arch. d. Heilk*, 1874). M. BIRCH-HIRSCHFELD, dans son *Traité d'anatomie pathologique*, dit qu'il a observé un cas semblable à celui qui a été décrit par M. Zahn, et affirme qu'il faut considérer ce genre de tumeurs comme des endothéliomes.

M. Chambard[1], en 1880, résumait ses recherches sur ce sujet en admettant qu'il existe un carcinome primitif des ganglions lymphatiques, caractérisé par une disposition en alvéoles subdivisés par un fin stroma connectif dans des espaces occupés par des cellules. Il distinguait deux variétés de cette tumeur : la locale, qui intéresse un ganglion ou un seul groupe de ganglions; la générale, qui, s'étendant à beaucoup de ganglions, donne la métastase à divers organes et conduit rapidement à la mort. Le même auteur décrit un autre cas, en 1889[2], et l'appelle encore cancer primitif des ganglions lymphatiques du cou, avec de petits noyaux métastatiques dans les reins. Et M. Recklinghausen[3] parle également de cancer primitif des ganglions lymphatiques lorsqu'il s'occupe des tumeurs ayant, le plus souvent, pris leur point de départ dans les ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux.

Une de ces tumeurs, dont parle M. Recklinghausen, fut décrite plus tard dans son Institut par M. Gallina[4]. Il s'agit d'une tumeur primitive des ganglions lymphatiques, dont la structure est à espaces alvéolaires occupés par des cellules cubiques ou plates de type endothélial et des cellules gigantesques présentant souvent dans leur partie centrale des masses hyalines. Selon l'auteur, cette tumeur proviendrait du revêtement endothélial des voies lymphatiques interganglionnaires.

On sait que, d'après les principes avec lesquels on juge aujourd'hui les tumeurs et d'après les connaissances d'embryologie, on ne peut parler de cancer primitif dans les organes dépourvus d'épithélium, que la dénomination de cancer connectif employée par certains auteurs doit être abandonnée comme impropre, le mot cancer ne pouvant être employé que pour les tumeurs épithéliales et qu'en présence d'un néoplasme ayant la structure du cancer, s'il est prouvé qu'il est vraiment né d'organes privés d'épithélium, on le

1. Chambard, Voir *Virchow-Hirsch Jahresbericht*, 1880. B. I, p. 304.
2. Voir *Virchow-Hirsch Jahresbericht*, 1889. Band II, S. 398.
3. *Wiener klin. Wochen.*, 1897. N° 14.
4. Gallina, Ein Fall multiplen Endotheliom (*Virchow's Archiv*, Band. 172, 1900).

considère alors comme d'origine et de nature connectives.

J'ai rappelé plusieurs fois que la difficulté pour faire le diagnostic des tumeurs qui partent de l'endothélium des voies lymphatiques, consiste justement dans la grande ressemblance qu'elles ont parfois avec les cancers. La tumeur de M. Sanavio nous donne un exemple évident de cette ressemblance, et, sans doute parce qu'il a pris origine des ganglions mésentériques, on a aussitôt exclu le diagnostic de cancer et l'on a soigneusement cherché les détails histologiques à mettre en avant comme différentiels. On a vu l'invasion néoplasique se manifester de préférence dans les sinus corticaux et médullaires; dans quelques-uns d'entre eux on a remarqué une disposition à un revêtement plus ou moins continu de la paroi du sinus, par des cellules semblables aux cellules néoplasiques. On a remarqué, en outre, que l'entrelacement conjonctif est disposé en fibres plus délicates que dans le cancer, qu'au développement intense d'éléments néoplasiques ne correspond pas, comme dans le cancer, la présence de lésions dégénératives ou régressives, considérations qui permettent de regarder le diagnostic d'endothéliome primitif des ganglions lymphatiques du mésentère né de l'endothélium revêtant les sinus des ganglions mêmes, comme absolument certain.

Il est facile d'expliquer la métastase au foie, puisque les veines des ganglions lymphatiques du mésentère, appartenant au groupe des racines de la veine-porte, conduisent directement le sang au foie et, dans ce cas, ils y ont également transporté des éléments néoplasiques. Il n'est pas même besoin de prouver ce transport, puisque nous le voyons en activité en trouvant des amas de cellules néoplasiques entre la lumière des veines immédiatement extracapsulaires des ganglions, c'est-à-dire des veines qui recueillent le sang du parenchyme du ganglion, et des amas des mêmes cellules néoplasiques entre les veines intra-acineuses du foie, lesquelles représentent le vaste champ de distribution de la veine porte.

Malgré mes soigneuses recherches bibliographiques, je n'ai pas vu qu'on ait observé des tumeurs de ce type, pri-

mitives des ganglions lymphatiques, en dehors de celles qui ont été citées et que quelques-uns, comme je l'ai déjà dit, appellent injustement des cancers, d'après les considérations que j'ai fait suivre ensuite; c'est pourquoi le cas que je rapporte est d'autant plus intéressant qu'il est un cas typique et non commun.

Mais je désire surtout attirer l'attention sur ce sujet parce que c'est un type très certain d'endothéliome des voies lymphatiques et comme tel, tout en étant très semblable au cancer dans le foyer primitif, s'est présenté dans les noyaux métastatiques sous un aspect spécial et avec des caractères histologiques qu'on ne trouve pas dans le cancer.

Et j'insiste spécialement sur ces caractères histologiques :

1° Sur la disposition en cordons et sur le contact intime des cellules néoplasiques;

2° Sur la forme fuselée et pointue qui se présente quelquefois dans le dernier élément d'un cordon ou d'un amas de cellules néoplasiques sans que cela puisse s'expliquer par la résistance opposée par le milieu;

3° Sur l'abondance de tissu conjonctif disposé comme un entrelacement de fibres compactes dans les foyers métastatiques du foie et sur l'aspect d'ensemble qui en résulte, et dont on dirait que les éléments néoplasiques n'ont pénétré qu'à grand'peine dans ce même conjonctif.

Deuxième cas. — Jérémie Got... Élie, âgé de 51 ans. Je tire les particularités suivantes du registre de l'autopsie faite le 1er mai 1902 :

Les tissus mous, en correspondance avec la racine de la cuisse gauche, sont infiltrés d'un énorme amas néoplasique, revêtu d'une peau intacte mobile sur les tissus profonds, amas qui s'élargit toujours davantage à mesure que, de la superficie, on va vers les os du bassin. Parmi ces derniers, l'os iliaque se présente très ramolli et, dans bien des points, transformé en un amas néoplasique ayant les mêmes caractères que la portion de tumeur qui est allée, plus haut, se substituer aux muscles de la cuisse, c'est-à-dire une couleur blanc grisâtre et une consistance dure, dans quelques endroits presque cartilagineuse. L'invasion néoplasique s'avance vers la vessie et attaque aussi la portion gauche de la prostate : en effet, la vessie a des parois très épaisses, criant à la coupe et d'une couleur gris blanchâtre. Le foie, en proie à une dégénération trouble, présente dans son bord inférieur un noyau

néoplasique, gros environ comme un pois, rond, d'une couleur homogène blanc grisâtre et d'une consistance beaucoup moindre que celle qui a été observée dans le foyer néoplasique plus grand : un autre petit nodule avec les mêmes caractères se trouve entre les fibres charnues du ventricule droit du cœur; de très rares petits nodules existent épars sur la plèvre costale et pulmonaire.

A en juger par le point où la tumeur semble la plus ancienne, on dirait qu'elle est primitive de l'os iliaque et du tissu environnant, puisque c'est là qu'elle a sa plus grande extension et que, dans beaucoup de points, la substance osseuse a été remplacée par un tissu néoplasique. C'est pourquoi, au moment de la nécropsie, le diagnostic de tumeur conjonctive est aussitôt suggéré, diagnostic que confirment les examens microscopiques faits sur le foyer principal et sur les nodules métastatiques fixés dans le liquide de Zenker et colorés avec les méthodes ordinaires de la technique histologique.

L'*examen microscopique du principal amas néoplasique* montre des groupes de cellules de tumeur ayant une élégante disposition plexiforme et se trouvant au milieu d'un connectif à grosses fibres, gonflées, uniformément colorées, avec d'abondants noyaux allongés fusiformes.

Dans les amas cellulaires, on ne peut distinguer les éléments séparés entre eux, pas même avec les plus forts grossissements, mais il s'agit toujours de blocs protoplasmiques dans lesquels abondent les petits noyaux ovales ou ronds richement pourvus de substance chromatique. Très souvent ce bloc de protoplasme formé par l'ensemble des cellules néoplasiques en contact très intime se présente comme une large bande s'amincissant latéralement pour donner naissance à des prolongements rubanés qui se dirigent vers d'autres prolongements semblables partant de groupes protoplasmiques voisins. Ces prolongements sont, eux aussi, constitués d'éléments cellulaires alignés et toujours si étroitement unis entre eux qu'il est impossible d'en voir les limites. Les cordons cellulaires qui partent des amas protoplasmatiques voisins ne s'anastomosent que rarement; ordinairement, leurs deux pointes extrêmes sont séparées entre elles par quelque fibre conjonctive.

Chaque groupe de cellules néoplasiques se trouve placé dans une cavité limitée par les fibres connectives; généralement, une grande partie de l'amas des éléments néoplasiques est nettement séparée de ces fibres, mais il existe presque toujours une zone plus ou moins étendue, voire même un point seul de l'amas même qui adhère étroitement aux fibres conjonctives sur lesquelles se trouvent implantées des cellules néoplasiques. Outre les cordons ou les rubans cellulaires qui, sous la forme de prolongements, rayonnent des plus grands amas, il y en a aussi d'indépendants et les cellules situées à leur extrémité sont quelquefois fuselées et finissent en pointes. On ne peut toujours expliquer cette particularité de forme par la résistance opposée par le

milieu à la progression du néoplasme, car, très souvent, il se trouve un espace vide entre la cellule fusiforme et les fibres conjonctives voisines.

Dans les zones de tissu conjonctif interposées aux amas néoplasiques plexiformes existent d'autres cellules de tumeurs soit isolées, soit réunies en séries linéaires, au nombre de deux à quatre, et toujours en contact intime avec les fibres conjonctives. Ces éléments de tumeur se trouvent presque toujours aux endroits où les fibres conjonctives, déviant, forment une cavité dont les parois apparaissent pendant une certaine étendue tapissées des cellules néoplasiques mêmes; la forme de ces dernières est bien évidente quand il s'agit d'éléments isolés qui, en général, se présentent ovales, grands et contenant un noyau également grand et ovale ou rond.

Examen microscopique de la vessie. — Il existe une infiltration néoplasique dans le conjonctif rétro-vésical et dans le conjonctif situé sous la muqueuse de la vessie. La tumeur s'explique par des images semblables à celles qui sont décrites dans le tissu de la racine de la cuisse, c'est-à-dire sous la forme d'un abondant conjonctif épais et fibreux, contenant des espaces occupés par des amas de cellules néoplasiques intimement unies entre elles, et par des zones plus ou moins étendues, en étroite adhérence avec les fibres connectives qui limitent les espaces. Outre les amas, on voit des cellules néoplasiques en cordons et des cellules néoplasiques isolées, ces dernières de forme généralement fuselée, celles des cordons de forme plutôt cubique.

Ce qui ressort également le plus dans le noyau métastatique du cœur, c'est l'abondance et la densité du connectif qui sert de soutien à la tumeur. Ce conjonctif a des fibres qui s'entre-croisent en sens divers et limitant des cavités, tantôt larges et occupées par des amas protoplasmatiques avec des noyaux abondants, tantôt longues et occupées par des cordons de cellules néoplasiques, tantôt enfin des cavités plus petites qui, dans ce cas, ne contiennent pas plus d'un ou deux éléments de tumeur. Ces éléments sont en contact intime avec les fibres conjonctives et ont une forme cubique ou triangulaire ou fuselée ou en demi-lune. Les figures caryocinétiques abondent dans ce petit nodule néoplasique du cœur.

De même, dans le nodule du foie, la disposition en larges ou longs amas cellulaires, sous la forme de blocs de protoplasme, avec de copieux noyaux, alterne avec la disposition à petits nids contenant un, deux ou trois éléments néoplasiques. On retrouve également ici la densité et l'abondance caractéristique de l'entrelacement des fibres conjonctives, d'où il résulte que les groupes ou les petits groupes de cellules, en intime contact, totalement ou en partie, avec les fibres conjonctives environnantes, sont toujours contenus dans des espaces qui se trouvent complètement fermés par ces mêmes fibres conjonctives. Les figures caryocinétiques, bien mises en relief, comme dans le nodule du cœur,

par les colorations à base de safranine, abondent dans le nodule métastatique du foie.

La tumeur décrite ci-dessus n'est pas d'origine épithéliale. L'autopsie indiquerait comme son point de départ problable l'os iliaque gauche ou les tissus environnants. L'histoire du patient recueillie dans la clinique dermo-syphilopathique de Padoue nous apprend que, jusqu'au 12 avril 1902, il n'y avait pas de traces visibles de néoplasme et que, pendant ce temps, ne s'était manifestée qu'une sciatique gauche. Le 12 avril, on faisait passer le malade dans une autre salle de l'hôpital, et il n'a pas été possible de recueillir des renseignements sur les faits présentés pendant la dernière période de maladie. Toutefois, le développement du néoplasme a dû se faire très rapidement, car l'aspect anatomique, 18 jours après le 12 avril, était celui d'une énorme masse visible déjà à l'extérieur, infiltrée dans quelques os du bassin et de la racine de la cuisse. A cette circonstance de la rapidité de développement propre des tumeurs de nature sarcomateuse, on doit ajouter, pour exclure le cancer, la complète indépendance du néoplasme de la peau, laquelle était parfaitement normale et glissait comme d'ordinaire sur les tissus sous-jacents de la cuisse gauche. D'autre part, le critérium histologique ne justifiait pas un diagnostic de cancer commun à l'épithélium pavimenteux de la peau, et, dans tous les cas on devait penser à cette variété appelée par M. Krompecher cancer à type glandiforme de l'épithélium superficiel, et décrite par M. Braun comme endothéliome. Pourtant, la tumeur de notre patient ne reproduisait pas exactement la structure de cette espèce de tumeurs comme elle n'en avait pas montré les symptômes cliniques, lenteur dans le développement et marche généralement bénigne.

Ces arguments, qu'il me semble bon de citer pour éloigner toute objection possible à mon diagnostic, passent ensuite en seconde ligne devant ceux de l'indépendance absolue de la tumeur en question d'avec l'épithélium de revêtement de la peau de toute la cuisse gauche, c'est-à-dire de toute la

région atteinte de néoplasie. Il me semble ensuite superflu de rappeler que le néoplasme en question n'offre aucune ressemblance avec les types communs de sarcome, qui prennent leur point de départ dans l'os ou le périoste. De tout cela, il résulte que l'origine épithéliale étant exclue pour la tumeur, la structure des amas et des cordons de cellules néoplasiques, leur siège constant dans les espaces du conjonctif, la connexion avec ce dernier très souvent manifeste, la disposition quelquefois évidente de revêtement à une seule couche plus ou moins continue d'une lacune lymphatique, portent à conclure qu'il s'agit d'un endothéliome primitif des espaces lymphatiques. L'examen nécroscopique fait supposer que l'os iliaque a été le point de départ du néoplasme; l'examen histologique ne peut en donner la démonstration, attendu que la tumeur est déjà trop avancée dans son développement et parce que partout où existe le connectif peut surgir un néoplasme avec la structure déjà décrite.

La statistique du M. D'Urso[1] sur les endothéliomes de l'os, contient vingt-deux observations de ces tumeurs. J'ai eu l'occasion de lire les travaux originaux et de voir les figures de beaucoup d'entre elles, dans les planches annexées; de certaines autres je n'ai lu que les notices résumées par M. D'Urso. Or, de tous ces cas qui vont jusqu'en 1900, aucun ne présente la structure relevée dans ma tumeur, c'est-à-dire à amas et à cordons cellulaires disposés en filets, structure que M. Coletti[2], au contraire, décrit plus tard avec beaucoup de ressemblance dans un cas de lymphangio-endothéliome périostéal du sternum.

Je n'insiste pas sur la question de savoir si l'os ou le périoste ou le conjonctif d'autres parties de la cuisse ont été les premiers sièges du développement de la tumeur et ce n'est pas ici le cas d'insister, puisque le seul point qui nous intéresse est le fait que la susdite tumeur part de l'endothélium de revêtement des voies lymphatiques.

1. D'Urso, Le operazioni conservative nei neoplasmi maligni delle ossa. (*Il Policlinico*, Sezione chirurgica, fasc. 9, 10, 11, 12 del 1900.)
2. Coletti, Un caso di linfo-angio-endotelioma periosteale dello sterno. (*Riforma medica*, 1904, n° 35.)

Ce diagnostic étant basé sur le critérium histologique et appuyé par l'exclusion d'une participation de l'épithélium, il me semble maintenant utile de résumer les principaux caractères que cette tumeur a présentés au microscope et qui désormais doivent le faire considérer comme un endothéliome des espaces lymphatiques.

Ces caractères sont les suivants :

1° Amas de cellules en contact intime entre eux;

2° Rapports étroits entre les susdits amas ou partie d'entre eux et le conjonctif environnant;

3° Disposition du conjonctif dans les nodules métastatiques à entrelacements de fibres très abondants et compacts formant un réseau qui semble traversé par des amas de cellules néoplasiques ou par des cellules néoplasiques isolées. Il est à remarquer que de semblables rapports entre le conjonctif et les éléments néoplasiques existent dans toutes les métastases, même dans celles des organes parenchymateux, comme par exemple le foie.

Troisième cas. — Anna March..., âgée de 44 ans, mourut d'une tumeur abdominale. A la nécroscopie, faite le 31 octobre 1902, on releva ce qui suit :

La région ombilicale est occupée par une vaste ulcération à bords nécrotiques et à fond constitué par un tissu néoplasique, consistant, d'un blanc grisâtre et qui s'étend principalement vers la cavité abdominale. En effet, les parties molles situées au-dessous, qui constituent la paroi abdominale, sont infiltrées dans toute leur épaisseur, ou, pour mieux dire, complètement transformées par une néoplasie d'un aspect lardacé, d'une consistance fibreuse; l'invasion néoplasique est plus marquée dans la partie inférieure de l'abdomen. L'épiploon est transformé en une masse néoplasique dure, d'un gris blanchâtre, adhérent aux anses intestinales, lesquelles sont fusionnées entre elles. Sur la séreuse péritonéale ressortent des nodules grisâtres, lardacés, de diverses grandeurs.

L'utérus et le paramètre sont également englobés dans la néoplasie et envahis par la tumeur de façon à constituer un amas de tissu dans lequel il n'est plus possible de distinguer les uns des autres les organes génitaux internes et d'en étudier les rapports.

Les ganglions lymphatiques, prélombaires, mésentériques et inguinaux, sont tuméfiés par des infiltrations néoplasiques. Des nodules néoplasiques avec des caractères communs de consistance fibreuse,

d'une couleur homogène grisâtre, d'une forme presque ronde, d'un volume ne dépassant jamais celui d'une petite lentille, existent sur la surface et au milieu du parenchyme dans les deux poumons, de préférence corticaux dans le foie, dans les pyramides et dans la partie corticale des reins, et sous la muqueuse vésicale.

Le principal foyer de la tumeur atteint tant d'organes par sa vaste extension, qu'il n'est pas possible de porter immédiatement à l'autopsie un jugement sur le siège primitif et par là même non plus sur la nature du néoplasme. On recourut pour cela à l'histoire clinique, recueillie dans la section chirurgicale féminine de l'hôpital de Padoue, et l'on vint à savoir qu'Anna March y avait été reçue un an après l'extirpation d'une tumeur abdominale, faite à Forli. J'écrivis alors au chirurgien en chef de cette ville, et il me répondit qu'Anna March avait été opérée d'une tumeur de l'ovaire, dont le diagnostic avait été fait, d'après la marche et l'aspect macroscopique, de nature sarcomateuse, que toutefois, il n'avait pas été fait d'examen histologique, de même qu'aucun morceau de la tumeur n'avait été conservé.

Je crus opportun de faire ces recherches, afin de connaître le point de départ du néoplasme et après l'examen histologique des divers organes, le diagnostic d'endothéliome en résulta clairement pour moi. Il eût été certainement bien intéressant d'étudier l'organe ayant servi d'origine au néoplasme, mais comme cette donnée me manquait, il me sembla toutefois utile de rapporter les caractères histologiques de la tumeur là où il me fut loisible de l'examiner; on verra comment, par certains détails de structure, les foyers non primitifs peuvent, eux aussi, fournir des données suffisantes pour formuler un diagnostic ayant de grands fondements de vérité.

Des morceaux d'épiploon et de paroi abdominale, infiltrés du néoplasme et des divers organes où des nodules métastatiques avaient siégé, furent mis dans l'alcool, dans le liquide de Zenker et l'on employa pour colorer les coupes le carmin aluné, l'hématoxyline-safranine, suivie de différenciation au moyen de l'alcool picrique, et pour les morceaux fixés dans l'alcool, la méthode de Pappenheim (résorcine, pyronine, vert de méthyle).

A l'examen histologique, en correspondance avec l'épiploon, la tumeur se présente en grande partie dégénérée et constituée par une trame de fibres conjonctives, minces, limitant des espaces dont beaucoup contiennent les restes des cellules néoplasiques, sous la forme de débris ou de noyaux entourés d'un rare protoplasme ou d'éléments atrophiques de forme et de contours irréguliers et qui prennent faiblement les diverses substances colorantes. Il y a des foyers d'infiltration parvicellulaire, épars et plus ou moins étendus, les plasmazellen manquent et l'on rencontre de larges et abondantes zones constituées par du tissu adipeux.

Il y a des zones du tissu qui, non encore atteintes de processus

dégénératifs, montrent avec évidence la structure du néoplasme. On y voit, ou interposés entre les cellules graisseuses ou entre les espaces limités par les fibrilles du stroma conjonctif, de petits groupes ou des cordons de cellules, ou pour mieux dire, de petits groupes de noyaux, 7 ou 8 au maximum, au milieu d'un amas de protoplasme granuleux, et quelquefois aussi des cellules néoplasiques isolées ou séparées les unes des autres, quoique voisines, de manière à constituer dans leur ensemble de petits groupements.

Quoi qu'il en soit, les cellules étant peu distinctes par leurs limites, c'est là un caractère presque constant et, je dirai, lié au type de la néoplasie, plutôt que dû aux rapports de milieu, tant il est vrai que cette apparence de fusion des éléments se remarque aussi dans les groupes cellulaires qui n'occupent pas entièrement la cavité qui les contient, mais qui sont séparés par un espace vide des fibres conjonctives environnantes.

Où il est donné de trouver des cellules néoplasiques isolées, on peut dire que chacune d'elles est contenue dans une petite cavité limitée tout autour par des fibres connectives.

Les cellules de la tumeur ressemblent beaucoup aux cellules épithéliales : elles ont une forme ovale ou presque ronde, quelques-unes sont fuselées ou irrégulièrement triangulaires, toutes ont un grand noyau, quelquefois très vésiculeux, avec une chromatine rare et granuleuse.

De l'examen de ces zones ne ressortent pas des particularités de structure qui distinguent la tumeur du cancer, car on ne peut invoquer comme caractère différentiel celui de la petitesse et du pauvre contenu des cellules néoplasiques de quelques alvéoles. Mais en étudiant la tumeur, dans sa partie la plus périphérique, c'est-à-dire en correspondance des parois abdominales, les changements dans la forme et surtout dans la disposition des cellules, écartent toujours davantage l'idée qu'il s'agit d'un cancer, puisqu'on y rencontre des cavités occupées par des cellules néoplasiques et avec des parois constituées, non seulement par des fibres conjonctives, mais encore par des cellules semblables aux cellules néoplasiques, grandes, de forme irrégulièrement triangulaire. En effet, on peut distinguer en elles une base qui repose directement sur les fibres conjonctives et qui contient le grand noyau vésiculeux et un sommet long, qui, en s'amincissant, ne s'avance pas entièrement vers la lumière, mais semble aussi se diriger vers la périphérie de la cavité, en constituant ainsi une espèce de sinuosité sur laquelle repose une partie d'une cellule semblable voisine. Cette disposition se répétant tout autour de la cavité, en limite complètement la paroi. Un grand nombre des cellules qui se trouvent dans la lumière de la cavité reposent sur ces éléments de la paroi et, par conséquent, se montrent dans un rapport étroit de continuité avec eux.

On voit cette intéressante disposition se répéter en d'autres points

de la paroi abdominale où la tumeur se manifeste sous la forme d'un nodule bien circonscrit, et là, on a l'occasion d'avoir atteint une zone d'égale structure, avec une autre direction de coupe. En effet, pendant une grande étendue, on voit trois, quatre formations voisines et parallèles entre elles, en forme de tubes sectionnés longitudinalement, dont la paroi est constituée par une membrane de conjonctif fibrillaire sur laquelle reposent directement et en couche continue des cellules très grandes, munies d'un ou plusieurs noyaux, également très grands; cellules de forme ovale ou fuselée, ou triangulaire, à contact intime entre elles dans les parties servant de base. Des éléments de même type, quelquefois en continuité avec ceux des parois, d'autres fois complètement séparés de ceux-ci, existent entre les cavités des tubes; dans une certaine étendue des tubes mêmes laissent des espaces vides, puis deviennent plus abondants et remplissent entièrement les susdits espaces. Dans une nouvelle phase, c'est-à-dire plus à l'intérieur du nodule néoplasique, l'image caractéristique des tubes séparés se perd graduellement et l'on finit par se trouver en présence d'un tissu constitué de cellules épithélioïdes au milieu d'un conjonctif fibreux. Toutefois, les rapports entre ce conjonctif et les éléments néoplasiques sont bien différents et plus étroits que dans le cancer; aussi a-t-on eu l'impression qu'au milieu d'un épais entrelacement de fibres conjonctives fortement condensées se sont infiltrées les cellules néoplasiques, avec une tendance à se disposer en séries linéaires. Par certains détails également, les cellules mêmes, tout en ayant une forme qui rappelle beaucoup l'épithéliale, peuvent être distinguées de celles des cancers. On voit aussi abonder, plus qu'on ne l'observe ordinairement dans le cancer, les cellules à forme triangulaire ou fuselées, avec une tendance d'un de leurs diamètres à prévaloir, de sorte que les cellules sont souvent allongées. Les noyaux sont très grands, quelquefois énormes, avec des figures caryocinétiques dans les divers états, quelques-unes d'entre elles sont atypiques pour la grosseur et la disposition anormale des filaments chromatiques.

Dans ces zones de tumeur décrites en dernier lieu, c'est-à-dire en correspondance de la paroi abdominale où l'on a vu qu'il n'existe pas de foyer de nécrose, les phénomènes dégénératifs, même en un faible degré, manquent, eux aussi, complètement, dans chaque cellule néoplasique.

Quelques particularités que l'on observe dans les diverses métastases sont dignes de remarque.

Un noyau dans l'épaisseur de la *paroi utérine* présente des cellules néoplasiques ayant une forme et une disposition pareilles à celles qui sont décrites et cependant toujours au milieu d'un connectif fibreux fort condensé.

Un grand nombre des vaisseaux sanguins de l'utérus contiennent des amas de cellules néoplasiques, toujours séparées de l'endothélium de la tunique interne.

Dans *les ganglions lymphatiques* infiltrés de néoplasme, on voit encore, outre les cellules de la tumeur disséminées irrégulièrement, des dispositions en amas ou cordons protoplasmatiques riches en noyaux ou en stries de cellules qui limitent des cavités plus ou moins complètement occupées aussi par des éléments néoplasiques.

De même pour *le poumon*, dans les nodules métastatiques de tumeur, la limite extérieure d'un grand nombre d'amas de cellules néoplasiques est formée par une couche continue d'éléments fuselés, longs, qui reposent quelquefois sur une membrane connective et qui se continuent ensuite directement avec d'autres cellules du groupe, qui, en se dirigeant vers le centre, changent peu à peu de forme jusqu'à devenir ovales et presque ronds. Dans le poumon également, on voit des groupes de cellules néoplasiques dans les vaisseaux sanguins, mélangés aux globules rouges et indépendants des parois du vaisseau même.

Dans la métastase, au milieu du *tissu hépatique*, on retrouve d'une manière très évidente la caractéristique d'amas de cellules dans un contact si étroit qu'ils semblent des blocs protoplasmatiques parsemés de noyaux, et situés au milieu d'un connectif fibrillaire à entrelacements extrêmement denses, et les éléments néoplasiques apparaissent très souvent contenus dans des espaces complètement entourés par les fibres du tissu conjonctif.

En me disposant à résumer les faits et les jugements qui permettent de formuler un diagnostic de la tumeur que je viens de signaler, je déclare que, bien que cette tumeur ait des caractères qui éloignent l'idée de cancer, je n'oublie pas que l'histoire clinique indique, comme origine de la tumeur, l'ovaire, c'est-à-dire un organe pourvu d'épithélium et que, par conséquent, je ne puis avoir la prétention de faire un diagnostic sûr. Malheureusement, il ne m'a pas été possible de faire l'examen de l'ovaire atteint le premier du néoplasme; mais, évidemment, le gros amas néoplasique qui occupait l'épiploon, une grande partie de la paroi du quart inférieur de l'abdomen et le petit bassin, représentait une diffusion de tumeur par accroissement progressif *in situ;* c'est pourquoi son examen correspond à l'examen du foyer primitif dans une phase de développement fort avancé. Parmi les caractères qui s'éloignent des caractères plus communs du cancer, en résumant, je note la disposition en amas ou en cordons de cellules en intime contact entre eux,

la présence d'alvéoles très petits contenant une ou deux cellules néoplasiques, les formations tubulaires à parois revêtues d'une couche continue de cellules semblables aux néoplasiques et le passage graduel de ces formations à la structure plus compacte de la tumeur, la forme souvent allongée, fusiforme des éléments néoplasiques, l'absence complète de phénomènes de régression, de dégénération et de corps inclus entre le protoplasma de ces éléments, l'abondance et la densité du connectif.

Pour ces caractères, le diagnostic de probabilité dont il me semble devoir être fait le plus grand cas, est celui d'endothéliome, que les formations tubulaires diffuses, avec les parois à revêtement continu de cellules néoplasiques, feraient dériver des endothéliums des vaisseaux lymphatiques. Il faut donc comparer cette tumeur primitive de l'ovaire qui, d'après le diagnostic qui en a été fait, aussi d'après les symptômes présentés par le patient et l'aspect du fragment enlevé par l'opération, est de nature sarcomateuse, avec les tumeurs décrites comme endothéliomes lymphatiques de l'ovaire[1].

Que, dans le cas décrit, il s'agisse d'un endothéliome des lymphatiques, j'en trouverais une preuve dans certains caractères que j'ai observés à l'examen histologique des noyaux métastatiques, qui présentent une structure différente des métastases communes du cancer, et semblables à celles que j'ai décrites dans les deux cas précédents d'endothéliome certain partant des lymphatiques. C'est-à-dire que j'entends faire allusion à la disposition des cellules en intime contact, réunies en amas et en cordons, mais plus encore aux rapports de ces cellules néoplasiques avec le connectif qui, sous la forme d'un réticulum fibrillaire très dense, constitue également dans les noyaux situés au milieu des organes parenchymateux, comme le foie, un tout fort embrouillé et compact, lequel semble traversé secondaire-

1. Voir, par exemple, pour les endothéliomes lymphatiques de l'ovaire le travail de M. Pomorski (*Zeitsch. für Geburtshülfe*, Band. XVIII, 1890), et de M. Velits (*ibidem* et *Ergebnisse* de Lubarsch et d'Ostertag, IX Jahrgang, 1 Abteilung, 1903).

ment par les amas de cellules néoplasiques qui se trouvent, par conséquent, dans un rapport fort étroit avec le connectif même.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET CONCLUSIONS

Maintenant, en résumant brièvement les considérations dont j'ai accompagné chacun des cas que j'ai décrits, afin de donner une plus grande importance aux caractères histologiques communs aux trois cas en question, il est bon de ne pas oublier que, dans la première observation, il s'est agi d'une tumeur primitive d'un organe, le ganglion lymphatique, qui est dépourvu de tissu épithélial, et, dans la seconde observation, d'un néoplasme développé à la racine de la cuisse gauche et, dans tous ses points, complètement indépendant du revêtement cutané, d'où l'on peut exclure également, dans ce cas, l'origine aux dépens d'un épithélium. Si, pour ces deux cas, la nature endothéliomateuse est certaine, afin de me mettre à l'abri de toute observation critique, j'ai voulu, dans la troisième observation, à laquelle manque la preuve de l'indépendance d'un épithélium, formuler un diagnostic de probabilité qui, néanmoins, depuis le critérium histologique, ne pourra, selon moi, être facilement attaqué. Je jugeai la tumeur en question, endothéliome primitif de l'ovaire ayant pris origine de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques. Et puisque le point de départ de la tumeur est, dans le premier cas, l'endothélium des sinus lymphatiques, tandis que, dans le second cas, c'est l'endothélium des espaces lymphatiques, je trouvai ainsi l'occasion d'étudier trois sous-espèces des tumeurs qui sont nées primitivement des voies lymphatiques. La plus grande importance me sembla alors appartenir aux caractères qui furent ensuite mis en relief comme étant communs aux trois cas mêmes, caractères que je vais aussitôt rapporter et discuter.

1° Groupes de cellules réunies en amas, de forme tantôt triangulaire ou quadruple, tantôt à cordons qui finissent souvent en pointe à l'extrémité et montrent les éléments à

limites d'ordinaire non bien nettes, car ces éléments sont souvent très voisins ou fondus ensemble, donnant lieu à des amas protoplasmiques irréguliers et pourvus de noyaux.

Ce caractère, que quelques auteurs donnent comme spécifique pour les endothéliomes des voies lymphatiques, est considéré, ainsi que nous l'avons vu, comme de peu de valeur par M. Borrmann, parce que la manière de se grouper et la forme des éléments dans un néoplasme dépendent, selon lui, moins de l'espèce du néoplasme même que du tissu dans lequel il pénètre. Ce jugement semble d'abord juste et, en effet, des cellules de cancer qui s'avancent dans un connectif fibreux et dense, avec des fentes étroites, peuvent ainsi se disposer en cordons dans lesquels les cellules de l'une ou des deux extrémités paraissent effilées. Mais, pour rester toujours dans l'exemple du cancer, nous trouverons la disposition décrite seulement dans quelques points, c'est-à-dire là où se rencontrent les conditions de milieu peu favorables à une diffusion facile et étendue, et quelquefois peut-être même où le cordon cellulaire a été sectionné obliquement, tandis que dans l'endothéliome, ces rapports intimes entre les cellules néoplasiques, et ces modalités dans leur réunion en groupe, représentent un caractère constant, un fait qui se rencontre dans presque toute la tumeur, aussi bien dans le foyer primitif que dans les localisations métastatiques; de sorte qu'elles contribuent à donner à la tumeur une physionomie spéciale. Dans ma première observation, je vis des cordons cellulaires pointus aux extrémités, entre les vaisseaux du foie, libres dans la lumière et séparés de la paroi correspondante par un espace vide. Dans la seconde observation, je vis toujours des cordons cellulaires en pointes dans les espaces du connectif, mais quelquefois éloignés des fibres conjonctives environnantes; c'est pourquoi de telles dispositions ne peuvent absolument être expliquées par la résistance opposée par le milieu à la progression du néoplasme.

2° Revêtement continu par des cellules semblables aux néoplasiques et par zones plus ou moins étendues le long des parois des sinus corticaux ou médullaires du ganglion

(obs. I), dans les espaces lymphatiques (obs. II), et le long des vaisseaux lymphatiques, de manière à reproduire des formations tubulaires avec une lumière occupée plus ou moins complètement par des cellules semblables à celles de la paroi et souvent en continuité avec ces dernières (obs. III).

Je veux admettre avec M. Borrmann que les passages des endothéliums des voies lymphatiques aux masses de tumeur, qui remplissent la lumière, peuvent être illusoires, car même à la marche envahissante d'un cancer entre les voies lymphatiques, les endothéliums de celles-ci réagissent en proliférant et les cellules néoformées prennent une forme qui ressemble bien à l'épithéliale. M. Borrmann affirme, en outre, que quelquefois dans les cancers, les cellules néoplasiques croissent le long de la paroi des voies lymphatiques sur une seule couche, en élargissant la fente qu'ils envahissent et en laissant ainsi une lumière dans le milieu.

Mais je crois qu'il faut répéter, pour cette particularité de structure, une opinion que j'ai déjà exprimée : c'est-à-dire qu'il s'agit d'un caractère dont la valeur de spécificité ne dépend pas tant de sa qualité que de sa constance, ainsi que de sa diffusion à tous les points de la tumeur, soit dans le foyer primitif, soit dans les métastases, en sorte qu'on passe (obs. III) de tubes revêtus de cellules néoplasiques et disposés parallèlement entre eux, d'une manière graduelle, à la structure plus complexe et plus condensée d'un nodule de la tumeur.

Pour base de ces considérations, j'ai voulu tenir présentes dans ma pensée les observations critiques de M. Borrmann, qui doivent être considérées comme les plus complètes et qui synthétisent le mieux la question du diagnostic différentiel entre le cancer et l'endothéliome des voies lymphatiques.

Je ne suis pas en état de discuter les autres caractères indiqués par M. Borrmann dans sa revue critique, par exemple, la dégénération hyaline ou muqueuse du connectif et des cellules de la tumeur, car ils manquaient dans mes observations; je veux rappeler, au contraire, un caractère

auquel je crois qu'on doit donner une grande importance; le manque ou la rareté de ces phénomènes de régression (dégénération graisseuse, nécrobiose et inclusions protoplasmatiques) qu'on observe si fréquemment dans les cancers.

3° J'insiste aussi sur une particularité de structure concernant les rapports entre les cellules néoplasiques et le stroma de la tumeur, et je lui attribue une grande importance pour le diagnostic.

On ne peut nier que les tumeurs que j'ai décrites ne ressemblent aux cancers, surtout pour la forme de leurs cellules, semblable à celle d'un épithélium, et pour la disposition quelquefois en alvéoles, bien que plus petits que ceux des cancers.

Toutefois, à l'examen histologique, ces néoplasmes donnent une impression générale bien différente des cancers, et cela dépend de ce que, dans l'endothéliome cellules et connectif forment un tout beaucoup plus condensé, parce que les fibres conjonctives sont très abondantes et à épais entrelacement et que les cellules néoplasiques ont des rapports très intimes avec elles. On dirait, comme je l'ai rappelé souvent, qu'un entrelacement épais de fibres connectives ait été secondairement envahi d'éléments néoplasiques qui s'avancent à grand'peine et vont le traverser.

Cet aspect, spécialement reproduit dans la métastase, même lorsque la métastase se fait dans les organes parenchymateux, comme le foie, où ordinairement le cancer abonde le plus en éléments néoplasiques auxquels la trame connective semble seulement servir de soutien, sans que d'étroits rapports de contact existent entre les éléments et le connectif, fait penser à une particularité toute spéciale à la catégorie des tumeurs dont je traite.

Peut-être que cette abondance de connectif et le lien étroit entre eux et les cellules néoplasiques trouvent sa raison dans la nature connective de ces endothéliomes. Ce caractère, relevé déjà par M. Ribbert, mais sur lequel il me semble qu'on n'a pas suffisamment insisté, s'est montré si typique dans mes trois cas que, malgré la rareté de mes observations, je crois qu'il doit être tenu dans la plus grande

considération pour le diagnostic différentiel dans les cas douteux entre le cancer et les endothéliomes des voies lymphatiques.

En résumé, aux questions que je me suis posées avant d'illustrer mes trois cas, je puis, grâce aux considérations faites jusqu'ici, répondre comme suit :

I. Les caractères mis en avant par divers auteurs pour le diagnostic d'endothéliome des voies lymphatiques n'ont pas le cachet d'absolue spécificité.

II. Certaines particularités de structure et de disposition des éléments néoplasiques acquièrent de la valeur pour le diagnostic seulement lorsqu'elles se présentent d'une manière diffuse et constante dans toutes les localisations, primitives et secondaires, de la tumeur.

III. Dans les endothéliomes des voies lymphatiques, les rapports entre le connectif et les cellules néoplasiques sont caractéristiques.

L'abondance et la densité des fibres connectives et les rapports étroits qui existent entre elles et les éléments propres de la tumeur, reproduisent aussi dans les localisations aux tissus parenchymateux un aspect bien différent des cancers.

IV. Toutefois, comme il manque un caractère différentiel spécifique et sûr entre le cancer et l'endothéliome des voies lymphatiques, ce dernier diagnostic sera formulé spécialement pour les tumeurs primitives d'organes non pourvus d'épithélium et basé sur un ensemble de caractères histologiques.

EXPLICATION DE LA PLANCHE VII

PREMIER CAS

Fig. 1. — Développement de la tumeur dans un ganglion lymphatique du mésentère. Un délicat réticule de fibres connectives limite des espaces occupés par des cellules de type épithélial. (Reichert, oc. 2, obj. 5.)

Fig. 2. — Métastase entre les capillaires intra-acineux du foie. Des petits groupes de cellules néoplasiques, qui se terminent quelquefois en pointe, se trouvent libres dans la lumière et toujours indépendants de l'endothélium qui limite la paroi des vaisseaux. (Reichert, oc. 2, obj. 5.)

Fig. 3. — Autre zone du foie dans laquelle la structure de la tumeur se montre avec un épais entrelacement de fibres connectives avec lesquelles sont en étroit contact des cellules ou des petits groupes de cellules néoplasiques. (Reichert, oc. 2, obj. 6.)

DEUXIÈME CAS

Fig. 4. — Structure de la tumeur à la racine de la cuisse gauche. Amas de cellules néoplasiques à disposition plexiforme se trouvant au milieu d'un connectif fibreux. (Reichert, oc. 2, obj. 5.)

Fig. 5. — Détail du néoplasme de la cuisse gauche dans lequel on voit des espaces au milieu du connectif, revêtus de cellules semblables aux cellules néoplasiques. (Reichert, oc. 2, obj. 6.)

Fig. 6. — Noyau métastatique du cœur. Petits groupes de cellules néoplasiques en intime contact avec un épais entrelacement de fibres connectives. (Reichert, oc. 2, obj. 5.)

TROISIÈME CAS

Fig. 7. — Structure de la tumeur en correspondance avec l'épiploon. D'un côté se trouve du tissu adipeux, de l'autre des amas de cellules néoplasiques en intime contact entre elles et séparées par des fibres connectives. (Reichert, oc. 2, obj. 6.)

Fig. 8. — Un groupe de formations tubulaires parallèles, dont les parois sont revêtues de grandes cellules semblables aux cellules néoplasiques qui occupent la lumière. (Reichert, oc. 2, obj. 6.)

Fig. 9. — Noyau métastatique du foie dans lequel le stroma est constitué par du connectif à dense entrelacement de fibrilles, en intime contact avec les éléments néoplasiques. (Reichert, oc. 2, obj. 6.)

V

DEUX OBSERVATIONS DE SARCOMES KYSTIQUES SOUS-CUTANÉS

PAR

G. DELAMARE et P. LECÈNE

Ayant eu l'occasion d'examiner récemment *deux tumeurs kystiques sous-cutanées*, de structure assez particulière et de diagnostic difficile, nous avons cru intéressant d'en rapporter ici l'étude histologique complète.

Voici tout d'abord nos deux observations :

OBSERVATION I. — Femme de 33 ans, brodeuse, entrée le 16 janvier 1902, à l'hôpital Lariboisière, pour une tumeur de la fesse du côté droit. Il y a dix-huit mois, peut-être à la suite d'un traumatisme (?), la malade vit apparaître sur la fesse droite, un peu au-dessus du pli fessier, une tumeur indolente qui a, depuis lors, progressivement augmenté de volume; depuis quelques semaines, il y a eu un accroissement encore plus considérable du volume de la tumeur, qui décida la malade à entrer à l'hôpital. Actuellement, la tumeur est grosse comme un œuf de poule, nettement kystique, fluctuante, sous-cutanée, adhérente à la peau dans toute son étendue et reposant sur une base indurée; la tumeur n'est pas douloureuse, ni à la pression, ni spontanément. Il n'existe pas dans l'aine d'adénopathie notable. L'opération très simple fut pratiquée le lendemain : extirpation de la tumeur avec une zone de peau saine de deux travers de doigt de largeur; réunion immédiate. Guérison par première intention. La malade quitta l'hôpital guérie au bout de 10 jours et ne fut pas revue.

La tumeur, examinée sur une coupe l'intéressant dans sa totalité, montre une structure très particulière : la peau qui la recouvre est tout à fait normale, sans trace d'ulcération (fig. 1); quant à la tumeur elle-même, elle est constituée par un grand kyste à contenu séro-sanguinolent, renfermant aussi quelques paillettes de cholestérine. La

paroi du kyste, d'épaisseur inégale suivant les points, offre un aspect particulier : elle est formée d'un tissu jaunâtre, mollasse, s'effritant facilement sous la simple pression du doigt; en plusieurs points, ce tissu forme de véritables végétations qui font saillie à l'intérieur de la cavité kystique. Au-dessous de cette grande cavité kystique qui a le volume d'un œuf de poule et forme la majeure partie de la tumeur, on trouve deux autres petits kystes du volume d'une noisette, contenant également un liquide sanguinolent. Le tissu cellulo-graisseux, qui entoure la tumeur parfaitement encapsulée, présente un aspect absolument normal.

Pour l'examen histologique, nous avons prélevé des morceaux en plusieurs points de la paroi du grand kyste et au niveau des petits kystes. Voici les résultats de cet examen :

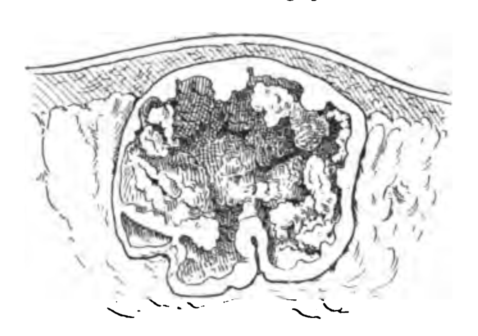


Fig. 1. — Représentation schématique d'une coupe totale de la tumeur. On voit qu'elle est absolument indépendante de la peau et développée dans le tissu cellulaire sous-cutané.

a) Au faible grossissement (fig. 2), la paroi de la tumeur apparaît formée en dehors d'une couche épaisse de tissu conjonctif dense, peu vasculaire, et composé surtout de fibres conjonctives adultes, avec très peu de cellules; en dedans de cette couche fibreuse, la paroi du grand kyste est formée d'un grand nombre de végétations qui rappellent beaucoup au premier abord celles que l'on observe à l'intérieur des cysto-épithéliomes de l'ovaire ou du sein par exemple; l'aspect macroscopique de ces végétations intra-kystiques est également bien visible sur la figure 1. On se rend immédiatement compte que ces végétations sont constituées, d'une part par des travées de tissu conjonctif adulte et des vaisseaux, d'autre part par des cellules d'aspect épithélial, dont il importe maintenant de préciser la nature.

b) Au fort grossissement (fig. 3 et 4), les cellules « épithélioïdes » qui forment la masse principale des végétations intra-kystiques présentent des aspects très différents suivant les points; la figure 3, qui représente, fortement grossi, un point marqué d'un cercle noir (celui de gauche) sur la figure 1, nous montre les différents aspects de ces cellules; les unes sont allongées, fusiformes, à noyau bien coloré et très apparent; les autres au contraire sont polygonales, réunies ensemble par de fins prolongements protoplasmiques; leurs noyaux sont aussi fortement colorés, mais quelquefois plus vésiculeux que ceux

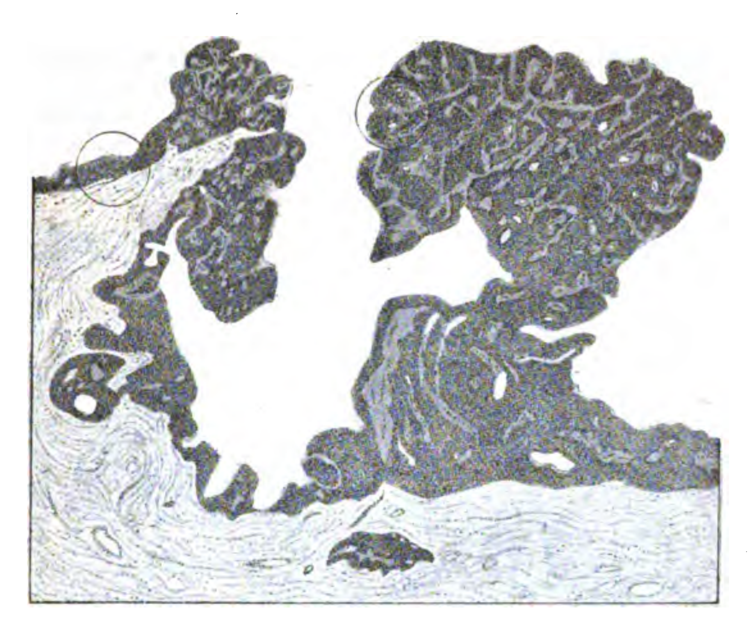


Fig. 2. — Coupe de la tumeur I, vue à un faible grossissement (30/1). On voit l'aspect végétant très particulier de la tumeur qui ressemble beaucoup à certains cysto-épithéliomes.

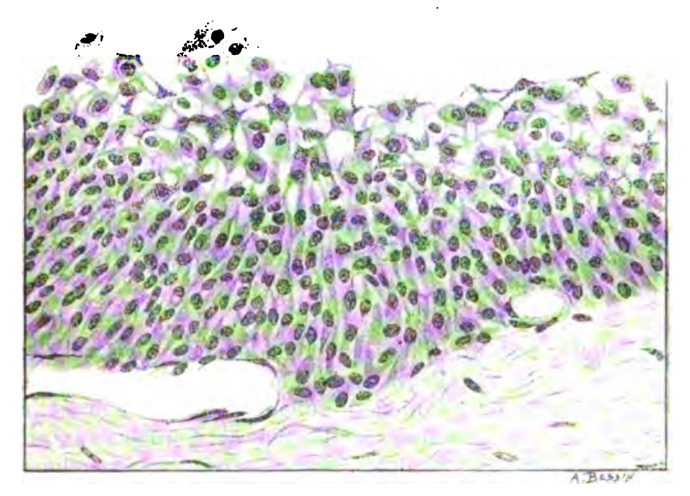


Fig. 3. — Un point de la figure 2, vu à un fort grossissement (350/1). C'est le point entouré d'un cercle noir, à gauche sur la figure 2. On voit bien le polymorphisme des cellules et l'infitration pigmentaire des cellules les plus internes.

des cellules fusiformes précédemment décrites; les cellules polygonales contiennent en certains endroits une grande quantité de pigment sanguin, jaune foncé (fig. 3). L'ensemble de cette masse de cellules est parcouru de vaisseaux capillaires à endothélium mince; en quelques points même, nous avons pu voir (en bas et à droite de la figure 3) que les vaisseaux capillaires étaient formés directement par l'enroule-

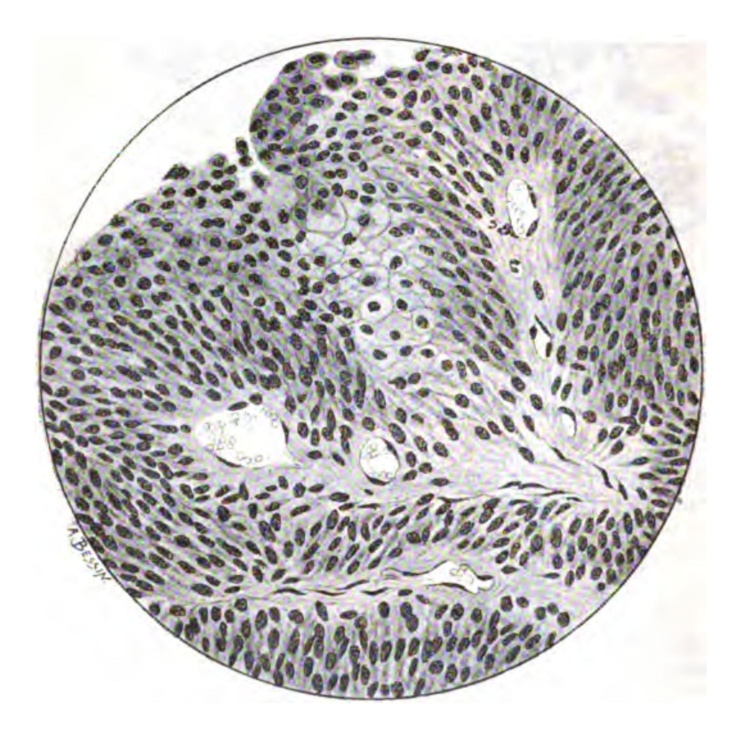


Fig. 4. — Un point de la figure 2, vu à un fort grossissement (350/1). C'est le point entouré d'un cercle noir, à droite sur la figure 2. On voit ici que les cellules épithélioïdes de la tumeur constituent directement la paroi des vaisseaux en certains points.

ment des cellules fusiformes de la tumeur, donnant ainsi des figures tout à fait comparables à celles des vaisseaux capillaires embryonnaires ou néoformés dans le tissu conjonctif enflammé. Sur la figure 4, nous retrouvons des aspects de cellules tout à fait comparables aux précédents; les deux rangées de cellules, les unes fusiformes et allongées, les autres cubiques ou polygonales, sont facilement reconnaissables: sur cette préparation on voit, mieux encore que sur la figure 3, la continuité qui existe entre le tissu conjonctif vasculaire des végétations et les différentes assises des cellules des néoplasmes; nulle part il n'y a

trace de basement-membrane ; enfin, là encore, des vaisseaux capillaires facilement reconnaissables viennent pénétrer dans l'intérieur des travées cellulaires et certains de ces capillaires sont formés par les éléments mêmes de la tumeur.

Obs. II. — Une femme de 34 ans présente, depuis huit ans, une tumeur qui siège sur le dos du pied, au voisinage de l'artère pédieuse.

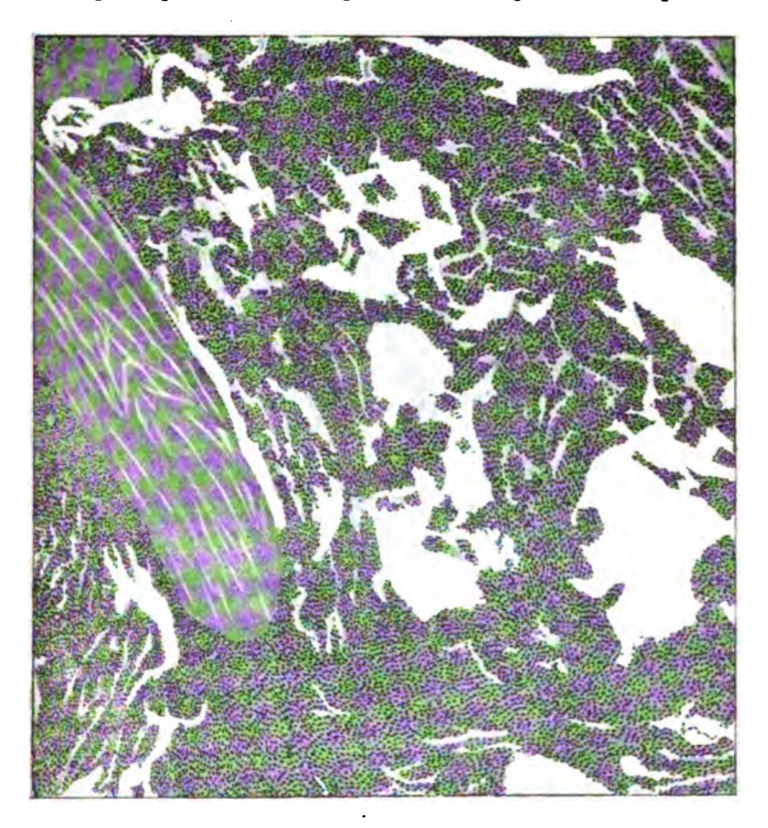


Fig. 5. — Vue d'ensemble de la tumeur de l'observation II, à un faible grossissement (50/1). On voit, à gauche, une grosse travée conjonctive ; à droite, la partie du néoplasme riche en cellules, creusée çà et là de cavités irrégulières qui lui donnent l'aspect d'une dentelle.

Cette tumeur, qui a augmenté de volume depuis six mois, est grosse comme un œuf de pigeon. Sa consistance est ferme, élastique ; la palpation est indolore. On ne perçoit ni souffles, ni battements. Les ganglions lymphatiques ne sont pas envahis, l'état viscéral est normal. On pratique, en septembre 1904, l'ablation de la tumeur.

Opération facile ; réunion par première intention.

Facilement énucléable, cette tumeur apparaît, à l'œil nu, comme une petite masse bilobée, bien circonscrite, munie d'une paroi propre, épaisse et blanchâtre qui l'isole du tissu conjonctif voisin.

D'une teinte rouge brique, la surface de section apparaît spongieuse, creusée d'une infinité de petites cavités arrondies.

Sur les coupes histologiques, on a l'impression d'un tissu compa-

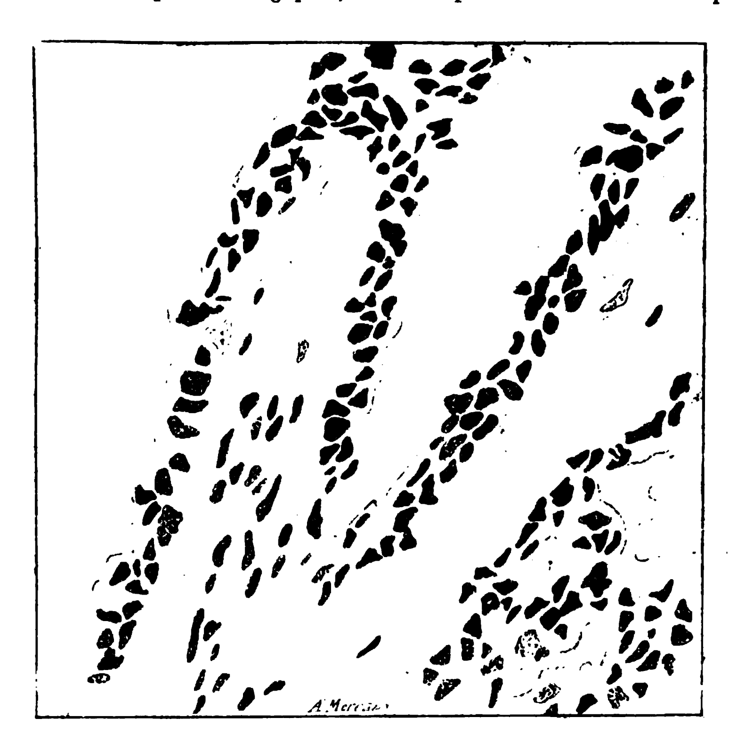


Fig. 6. — Un point de la coupe représentée figure 5, vu à un fort grossissement (400/1). On voit ici deux végétations intra-kystiques de la tumeur. Les cellules d'apparence épithéliale qui recouvrent ces végétations rappellent beaucoup par leur aspect un endothélium proliféré. En bas et à droite de la figure, ces cellules se groupent en amas.

rable à la dentelle dans lequel il est aisé de reconnaître des parties pleines et des parties creuses. (Voy. fig. 5.)

Les parties pleines sont constituées par un tissu nettement sarcomateux, traversé de place en place par de nombreux vaisseaux sanguins et par d'importantes travées fibro-conjonctives, qui émanent de la capsule d'enveloppe périphérique.

Au voisinage de ces travées conjonctives, on trouve quelques cellules d'Ehrlich (mastzellen).

Dans quelques endroits, on remarque des corpuscules colorables très comparables à ceux décrits, depuis longtemps, dans les ganglions lymphatiques.

Les karyocinèses sont assez rares, le glycogène est très peu abondant.

Parmi les parties creuses, les unes sont vides, les autres remplies de débris cellulaires; il en est qui contiennent quelques hématies.

De taille et de formes variables, ces parties creuses, d'aspect kystique, sont ou petites et arrondies ou grandes et irrégulières.

Petites et ovoïdes, leurs parois, régulièrement curvilignes, sont constituées par une rangée de cellules cubiques, irrégulièrement placées les unes à côté des autres.

Grandes et irrégulières, leurs parois sont festonnées et semblent végétantes comme celles de certains kystes ovariens. Ces parois sont tapissées par une, et parfois par plusieurs rangées de cellules qui, tantôt apparaissent cubiques ou cylindriques, parfois aplaties comme des cellules endothéliales. (Voy. fig. 6.)

Il est important de remarquer que ces cellules, grossièrement épithélioïdes, reposent directement, *sans interposition de basale*, sur le tissu conjonctif sous-jacent et que, parfois même, elles sont pénétrées par les vaisseaux capillaires de celui-ci; certains de ces vaisseaux capillaires sont même formés directement par des cellules du néoplasme, enroulées en tube, comme dans les capillaires néoformés du tissu conjonctif enflammé.

Les deux tumeurs dont nous venons de décrire l'aspect macroscopique et histo-microscopique présentent un grand nombre de caractères communs : à l'œil nu, *enkystement très net du néoplasme, qui est de couleur brun rougeâtre ; aspect kystique avec végétations intrakystiques;* au microscope, *squelette de la tumeur formé par du tissu conjonctif adulte, riche en fibres, pauvre en cellules, assez bien vascularisé ; dans les mailles fort larges, formées par ce tissu conjonctif ou sur la paroi des kystes dont il est creusé, cellules d'apparence épithéliale au premier abord, de forme variable, allongées en raquette ou en fuseau, ou au contraire polygonales ou cubiques.* La seule différence qui existe entre nos deux tumeurs, c'est que, dans notre première observation, il n'y avait qu'un très grand kyste et deux plus petits, tandis que dans la seconde, la tumeur était microkystique, creusée d'une infinité de petites cavités. Cette circonstance nous a permis d'étudier dans notre seconde observation la formation de ces kystes ou plutôt, comme nous allons le voir, de ces

pseudo-kystes ; en effet, en certains points, le néoplasme ne présente aucune cavité kystique ; on voit seulement entre les grosses travées conjonctives des amas de cellules « épithélioïdes », cubiques ou polygonales, parcourus çà et là de vaisseaux capillaires, en d'autres points, et nous assistons là au mode de formation des kystes, les cellules du centre d'un amas plein se désagrègent, leur protoplasma se vacuolise, et on aperçoit au milieu d'elles des hématies plus ou moins nombreuses ; enfin, en d'autres endroits, les petites cavités kystiques s'agrandissent, et il ne reste plus à la périphérie de la cavité ainsi formée qu'un revêtement plus ou moins épais de cellules qui présentent absolument les mêmes caractères que celles qui formaient les amas pleins, signalés au début. Il nous semble donc légitime d'admettre que les cavités kystiques que nous avons trouvées dans l'épaisseur de nos deux tumeurs sont des formations secondaires dues à la fois à des phénomènes de dégénérescence cellulaire au centre des amas pleins et à des hémorragies interstitielles. Cette explication est corroborée par la présence, à l'intérieur du grand kyste qui constituait, pour ainsi dire, toute notre première tumeur, d'un liquide séro-hématique, de couleur brunâtre, contenant de nombreuses paillettes de cholestérine et enfin par la constatation, à l'intérieur des cellules qui tapissaient les parois de ce grand kyste, de pigment sanguin.

En résumé, il ne s'agit pas pour nous ici de véritables kystes à revêtement épithélial ou endothélial, mais bien de *pseudo-kystes* analogues à ceux que l'on rencontre si souvent dans l'épaisseur des sarcomes, et qui sont dus à des processus de nécrobiose et à des hémorragies interstitielles au milieu des éléments de la tumeur.

Voici donc un premier point qui nous permet déjà de rapprocher nos deux tumeurs des sarcomes, malgré le premier aspect d'ensemble qui nous avait fait beaucoup plutôt penser à des tumeurs épithéliales kystiques. L'étude des rapports qu'affectent les cellules du néoplasme avec les travées conjonctives et les vaisseaux vont nous fournir d'autres arguments, plus importants encore. Nous avons vu, sur la figure 3, que l'on pouvait parfaitement apercevoir la conti-

nuité entre les cellules d'aspect épithélial, formant le revêtement des cavités kystiques, et les cellules conjonctives qui constituaient la paroi d'enveloppe du kyste ou l'axe des végétations intrakystiques; en aucun point, il n'existait de basale ; d'autre part, des vaisseaux capillaires sanguins pénètrent dans l'épaisseur de la masse des cellules « épithélioïdes » ; enfin, en plusieurs points (fig. 3, par exemple), nous avions pu voir que les vaisseaux capillaires étaient constitués par les cellules mêmes de la tumeur, enroulées en tube.

Cette série de caractères nous semble suffisante pour nous permettre d'affirmer qu'il s'agit bien ici de sarcomes et non de tumeurs épithéliales.

Il est certain que l'on pourrait encore parler ici d'endothéliomes; les aspects histologiques présentés par nos préparations (v. fig. 6, par exemple) rappellent beaucoup ce que nous avons vu décrit, dans les publications allemandes surtout, sous le nom d' « *endothéliomes* »; malheureusement, nous n'avons trouvé nulle part sur les coupes de nos tumeurs un seul point où l'on pût voir *une relation quelconque entre les endothéliums vasculaires et les cellules du néoplasme*.

C'est pourtant là, croyons-nous, le seul critérium sur lequel on puisse baser le diagnostic d'endothéliome. En effet, admettre, comme le font beaucoup d'auteurs allemands, qu'une tumeur est un endothéliome, simplement parce que les cellules qui la constituent rappellent, par leurs rapports avec les faisceaux conjonctifs, une disposition comparable aux fentes lymphatiques du tissu conjonctif, nous semble vraiment excessif : certains auteurs allemands, d'ailleurs, reconnaissent qu'ils n'ont pu faire la preuve du développement des endothéliomes aux dépens des fentes lymphatiques, Krompecher[1], par exemple; de même l'examen de nombreuses figures d'endothéliomes dans le livre de Borst[2] ne nous a nullement convaincus de la réalité de l'existence de cette variété de tumeurs. Nous sommes à ce point de vue tout à fait de l'avis du Dr Brault[3], qui s'exprime en ces

1. *Virchows Archiv*, Supplement Heft, 1898.
2. *Die Lehre der Geschwülsten*, Wiesbaden, 1902.
3. CORNIL et RANVIER, *Traité d'Hist. pathol.*, t. I, 4e éd., p. 368.

termes : « *En résumé, les rapports réciproques des cellules et des vaisseaux dans les endothéliomes ne suffisent pas, on le voit, pour les caractériser et il est difficile de dire ce qui les sépare des sarcomes. A tout bien considérer, les deux ordres de tumeurs ne présentent que des analogies.* » C'est d'ailleurs aussi l'opinion exprimée par Burkhardt dans un récent article[1]; après une étude très soignée de nombreux cas de sarcomes, cet auteur conclut que « *tous les sarcomes sont plus ou moins des endothéliomes* ». C'est-à-dire que le terme d'endothéliome doit être supprimé, puisqu'il ne sert qu'à entretenir une confusion regrettable. Il en est de même du terme de périthéliome (Eberth), et de celui d'angiosarcome; dans certains sarcomes (et peut-être même dans la plupart, comme l'enseignait Pilliet) les vaisseaux sont pour ainsi dire le point de départ de la prolifération atypique du tissu conjonctif; tous les éléments de la tumeur sont centrés par rapport aux vaisseaux : s'ensuit-il qu'il faille distinguer ces sarcomes par une dénomination spéciale? Nous ne le croyons pas et, pour notre part, nous persistons à considérer comme sarcome *toute tumeur résultant de la prolifération atypique des formes les plus simples des tissus conjonctifs et vasculo-conjonctifs;* les qualifications appliquées au mot sarcome sont secondaires et ne permettent pas d'en faire des variétés spéciales; les termes de sarcome fasciculé, plexiforme, alvéolaire, etc., sont mauvais, car ils peuvent faire croire qu'ils désignent des variétés spéciales de sarcome, alors qu'en réalité, il ne s'agit là que d'aspects histologiques un peu particuliers d'une même classe de tumeur.

En résumé, nous conclurons que, dans nos deux observations, il s'agissait tout simplement de « sarcomes » devenus kystiques en tout ou en partie, et si nous avons publié ces deux faits, c'est pour montrer les difficultés parfois considérables que présente le diagnostic histologique du sarcome et la ressemblance grossière qu'il peut affecter sur les coupes avec les tumeurs épithéliales.

1. Sarkom und Endotheliom. (*Beiträge zur klinische Chirurgie*, 1902, Bd. 36, p. 1.)

VI

DE LA PATHOGÉNIE DES PROCESSUS

QUALIFIÉS DE TUMEURS MALIGNES

ET RÉUNIS SOUS LE NOM GÉNÉRIQUE DE CANCER[1]

(Exposé et interprétation des résultats expérimentaux obtenus au Laboratoire de pathologie générale de la Faculté de Lyon depuis le commencement de l'année 1903[1].)

PAR

M. le Professeur MAYET

Les effets utiles de l'action des rayons de Röntgen contre les néoplasmes malins, surtout les épithéliomas (Despeignes, Beclère, Destot[2], Bondet), ceux parfois favorables quoique non complets et inconstants des sels de quinine (Jaboulay); l'action parfois certaine, mais souvent passagère et inconstante des injections de sérums qu'on a appelés vaccinaux, mais qui me paraissent agir autrement (Richet, Wlaeff, Doyen)[3], méritent attention. Néanmoins, on ne possède pas, tant s'en faut, des moyens thérapeutiques radicalement efficaces contre le cancer, et c'est l'étude pathogénique seule qui pourra y conduire.

J'ai publié déjà[4] la relation sommaire de résultats d'une certaine valeur obtenus dans cette voie depuis ma première

1. Ce mémoire ayant uniquement pour but d'exposer et interpréter des expériences sera nécessairement accompagné d'une bibliographie très incomplète.

2. Destot, De la radiothérapie dans le cancer. (*Lyon médical*, 1904, t. III, p. 54 et 71.)

3. Richet, *Acad. des sciences*, 29 avril 1895; Wlaeff, *Soc. de Biol.*, 23 juin et 1er décembre 1900, 8 février et 16 mai 1901; Doyen, *Congrès de chirurgie* de 1904.

4. *Comptes rendus*, 3 juin 1893.

note à l'Institut[1]. Récemment j'en ai observé de plus frappants[2]. Ce travail sera un exposé complet avec interprétation de mes expériences. Certains détails manquent dans quelques relations, sans que cela enlève sa valeur à ce qui est certain.

Pour cette étude difficile, les hypothèses ne doivent servir que comme moyens de diriger l'expérimentation dans diverses voies et l'on doit seulement faire dire aux quelques résultats positifs obtenus, rigoureusement, ce qu'ils signifient. Dans les cas négatifs, il y a quelques détails utilisables. Telles sont les règles qui m'ont guidé.

Quoique ces notions soient banales, je dois rappeler d'abord les caractères essentiels propres et distinctifs du processus des tumeurs malignes, qu'on paraît parfois méconnaître dans l'interprétation des expériences et qu'il importe d'avoir bien présents pour établir leur signification.

Le processus cancéreux consiste essentiellement dans une prolifération désordonnée, indéfinie, sans limites, d'éléments anatomiques qui peuvent être très divers, quoiqu'elle se produise beaucoup plus souvent dans les cellules épithéliales de revêtement ou de certaines glandes.

Ceux qui en sont le plus rarement le siège sont les éléments qu'on nomme fortement différenciés ou spécialisés, qu'on distingue parfois sous le nom d'éléments nobles, ceux des tissus nerveux et musculaires, que j'appelle éléments actifs par opposition au rôle de remplissage, de résistance statique de ceux du tissu conjonctif et osseux et des épithéliums tégumentaires que j'appelle passifs. Les épithéliums glandulaires qui, au point de vue fonctionnel, constituent une troisième classe, actifs aussi, mais d'une activité purement nutritive ou d'agents de métabolisme des principes organiques, ont aussi, comme les passifs, une grande tendance à être le siège de ce processus. Les éléments des organes hématopoïétiques, classe spéciale aussi, peuvent le présenter, mais rarement.

1. *Gaz. hebd. de méd. et chir.*, 1902, p. 64; *Lyon médical*, t. XCVIII, 6 février et 10 mars 1902.
2. *Lyon médical*, 1904, t. CIII, p. 917.

La multiplication anormale des éléments dans le tissu cancéreux tantôt se produit avec arrêt au stade embryonnaire, tantôt sous une forme absolument semblable à la normale dite typique, tantôt sous des formes monstrueuses irrégulières quoique dérivées de la normale, dites atypiques ou métatypiques.

Elle se réalise, dans ce dernier cas, dit Bard[1], par des karyokinèses exubérantes, actives, anormales, avec production endogène de noyaux multiples et de cellules qui, rapidement, dégénèrent, perdant leurs caractères distinctifs. Les noyaux surtout ont des formes monstrueuses et l'ordre du processus de division est interverti, celle du protoplasma devient postérieure à celle des noyaux ou fait défaut. Ces derniers sont asymétriques, pluripolaires avec fragmentation de la chromatine. Les plaques équatoriales sont souvent énormes.

Au contraire, dans certains organes (estomac), la prolifération cancéreuse parfaitement régulière reproduit non seulement des cellules typiques, mais les associe en apparence de culs-de-sac glandulaires normaux.

Quoique les éléments du cancer ne tendent jamais à la destruction par leur évolution naturelle, elle se produit par défaut d'irrigation sanguine, et par l'intervention de microbes nombreux et divers qui envahissent les tissus là où la nutrition languit, d'où destruction tellement étendue parfois qu'elle empêche l'accumulation en tumeurs des éléments proliférés et ne réalise que des ulcères parfois semblables aux ulcères tuberculeux[2], qui en diffèrent cependant par la présence du bacille, de follicules bien caractérisés, et l'absence de globes cornés.

Il est tout à fait anormal et exceptionnel que plusieurs néoplasmes cancéreux se produisent au début simultanément chez le même sujet, mais une fois le premier développé, il répand par le sang et la lymphe soit des éléments détachés de son tissu pouvant se greffer et végéter, soit peut-être des principes non figurés ou solubles provoquant la production

1. *Précis d'anatomie pathologique*, 1899.
2. Destot, *Lyon médical*, 1904, t. CIII, p. 54 et 71.

de nouvelles tumeurs multiples formées d'éléments semblables à ceux de la tumeur primitive ou différents de forme et de nature histologique. Toujours il en résulte une altération de tous les liquides et un trouble nutritif profond de tous les organes, d'où cachexie mortelle.

Il résulte évidemment de ces caractères que le processus cancéreux n'est qu'un mode de prolifération qui peut affecter des éléments divers, et que ce n'est pas par ceux qui constituent une tumeur qu'on peut absolument le caractériser, quoique l'anatomie ait une part relative dans sa détermination par l'évolution des éléments très spéciale et la prédilection pour certaines cellules et par les rapports qu'affectent les éléments en prolifération avec les autres.

Ce processus diffère de l'inflammation dont les proliférations sont ou embryonnaires composées d'éléments voués rapidement à la mort comme cellules de pus, ou destinés à l'organisation en tissu conjonctif cicatriciel rétractile à éléments fibrillaires fusiformes ou étoilés, jamais ne réalisant comme le cancer des amas persistants de cellules épithéliales ou embryonnaires ou même conjonctives, mais sans transformation en tissu scléreux définitivement organisé, et avec tendance à l'accroissement indéfini, quoique cependant ce même tissu conjonctif caractéristique des phlegmasies chroniques existe bien parfois dans le tissu cancéreux, mais comme élément tout à fait accessoire, formant des loges où s'accumulent les éléments propres de la tumeur.

Abordant les modes pathogéniques, nous nous demanderons :

1° Si le cancer est transmissible d'une région où il siège chez l'homme aux tissus encore sains d'autres régions;

2° S'il est transmissible d'homme à homme;

3° S'il est transmissible de l'homme aux animaux.

La contagion ou transmission du cancer ne peut en tout cas être entendue que de la reproduction après inoculation, introduction dans les tissus sains du produit morbide.

Nous n'examinerons pas ici d'autres modes de contagion dont la possibilité est absolument douteuse.

Il est certain que la transplantation peut se produire chez le porteur de la lésion.

L'expérience a été faite directement sur des cancéreux et elle a réussi [1], ainsi que cela se réalise souvent accidentellement. Parmi les cas réunis par Fabre [2], il en est un inédit dont le titre seul indique la valeur : *Myxosarcome de la région pubienne, écrasement accidentel, dissémination des éléments dans le tissu cellulaire et germination dans les lieux de la dissémination.*

Tous les chirurgiens évitent avec soin dans une ablation de cancer d'inoculer les tissus voisins.

C'est certainement (contre l'avis de Tripier) par un mode analogue que se produisent une partie des tumeurs secondaires. Mais ce n'est pas à toutes que cette pathogénie est applicable.

De l'homme cancéreux à l'homme sain, il est certain que la transmission peut parfois se réaliser.

Fabre a analysé tous les cas positifs obtenus certainement par inoculation (par exemple le cas d'Olivier vérifié par Péan) [3] ou présentant une probabilité équivalente à une certitude quant au mode de contagion.

La transmission possible par greffe du cancer de l'homme aux animaux, naguère regardée comme très douteuse, est actuellement démontrée, quoique les sujets qui présentent un terrain favorable soient exceptionnels.

Ils sont un peu moins rares chez l'espèce du rat, surtout de la race fixée du rat blanc, plus rares chez celle du chien.

J'emprunte à Fabre [4] et Dagonet [5] les cas authentiques pour montrer que leur valeur a été méconnue ou leur interprétation erronée.

Le premier est celui de Langenbeck (1839). Du tissu cancéreux encéphaloïde du sein, trituré, injecté dans la veine fémorale, donna chez l'animal, devenu cachectique

1. Expériences de Hahn (*Berlin. klin. Woch.*, 1888, p. 413, d'après Fabre, *Thèse* de Lyon, 1re série, n° 763, p. 129).
2. *Ibid.*, p. 137.
3. *Ibid.*, p. 153 et suiv.
4. *Ibid.*, p. 180 et suiv.
5. Dagonet, *Arch. de méd. expér.*, t. XVI, 1904, p. 345, 553.

60 jours après, dans les poumons, trois petits néoplasmes à caractères histologiques semblables à ceux du cancer inoculé. Virchow prétendit qu'il s'agissait d'un cancer spontané chez le chien; or, ce n'est jamais le poumon qui est atteint primitivement chez lui et le rapport du dépérissement et du siège des lésions avec l'inoculation est évident. Il s'agit d'une greffe.

Il en est de même certainement d'un second cas semblable du même auteur, qui, lui-même, ne le crut pas assez convaincant.

Le cas de Goujon[1] est remarquable par la production d'un cancer secondaire dans le médiastin après disparition du fragment de néoplasme inséré sous la peau n'ayant pas produit lui-même de tumeur, certainement par absorption des principes du néoplasme.

Les cas de Francotte et Richter[2], ainsi que ceux de Firket, de Jensen[3], de Boinet[4], ce dernier remarquable par la généralisation. Enfin ceux de Dagonet et Mauclaire[5] sont également des cas positifs et avec production de foyers secondaires, avec transmission à un second animal dans un cas.

Quand, en 1895[6], j'ai obtenu mon premier résultat positif, j'ai pensé être le premier en date. Je n'avais la priorité que par la production d'un néoplasme certainement cancéreux sans introduction d'éléments anatomiques, ce qui a une signification très différente de la greffe.

Je ne parle pas ici des cas de greffe de rat au rat (expériences de Hamon)[7], ni de la maladie épithéliale de la souris, qui paraît différente du cancer par sa facilité de transmission aussi bien par ingestion que par greffe et a été si bien étudiée par Morau[8].

J'exposerai mes expériences déjà publiées ou inédites

1. Fabre, *loc. cit.*, p. 116.
2. *Acad. de Bruxelles*, d'après Dagonet.
3. *Ibid.*
4. *Compte rendu de la Soc. de Biol.*, 1894.
5. Dagonet et Mauclaire, *Arch. de méd. expér.*, 1904, t. XVI, p. 345 et 553.
6. *Compte rendu de l'Acad. des sciences*, 3 juin 1893.
7. *Thèse* de Fabre, p. 118.
8. *Mémoire de la Soc. de Biol.*, 24 décembre 1891.

dans l'ordre de l'importance relative de leur signification et divisées en catégories de résultats[1].

PREMIÈRE CATÉGORIE DE RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Lésions cancéreuses épithéliales des reins produites par l'introduction dans le tissu cellulaire ou le péritoine de macérations de néoplasmes dans la glycérine pour un cas, dans l'eau avec filtration au filtre de porcelaine pour l'autre.

I. Dans les derniers jours de novembre 1902, un rat blanc adulte d'âge moyen, plutôt vieux, reçoit après anesthésie à l'éther[8], à quatre reprises à 4 jours, puis 7 jours d'intervalle, sous la peau du dos près des flancs, 2 centimètres cubes d'un liquide préparé comme il suit :

Un cancer du sein, sur le diagnostic clinique duquel il ne pouvait y avoir aucun doute, est divisé avec toutes les précautions d'asepticité en petits fragments en éliminant avec soin les tissus autres que le néoplasme, et mis en macération dans deux fois son poids de glycérine pure.

Après agitation répétée au bout de 24 heures, on ajoute trois parties d'eau en poids, le tout est filtré deux fois sur du papier à filtre ordinaire.

Le liquide formait sous la peau une saillie qui disparaissait très rapidement.

L'animal se remettait en peu de temps du malaise causé par l'anesthésie et mangeait dès le lendemain de l'injection. Après la dernière, l'animal maigrit un peu, mais pas d'une façon très marquée.

Au bout de 11 mois, il fut sacrifié. A l'autopsie, aucun organe n'était lésé, sauf le rein droit qui présentait deux petits nodules, l'un du volume d'un gros pois, l'autre un peu plus petit.

Le premier formait une saillie légère près de l'extrémité supérieure sur le bord convexe et s'enfonçait dans la substance corticale, le second apparaissait un peu plus bas comme une tache blanche et ce n'était qu'à la coupe qu'on constatait que le tissu morbide avait remplacé la substance rénale.

Ces tumeurs d'aspect et de consistance encéphaloïdes tranchaient par leur coloration sur la substance rénale rouge et congestionnée qui les entourait.

Plusieurs préparations faites par M. Vialleton, actuellement professeur d'histologie à la Faculté de Montpellier, démontrèrent que le tissu des nodules était composé de cellules épithélioïdes à gros noyau, régulières, tassées, ayant remplacé la substance rénale. A la limite de

1. J'indique une fois pour toutes que tous mes animaux ont été anesthésiés à l'éther avant d'être inoculés, ce qui rend l'opération plus facile sans risque d'être mordu.

la lésion, les glomérules et les tubuli se retrouvaient avec infiltration çà et là des mêmes cellules entre eux et dans la cavité des tubes. Cette disposition était plus évidente encore dans la plus petite tumeur et autour d'elle.

Quoiqu'un dessin de cette lésion n'ait pas été fait d'après une préparation, nous pouvons affirmer que l'aspect était identique à la préparation histologique de la lésion trouvée dans le rein d'un autre animal dont nous allons rapporter l'observation avec une très bonne figure, mettant hors de doute qu'il s'agissait d'un cancer épithélial du rein. L'identité entre l'aspect microscopique était parfaite dans les deux cas.

L'examen microscopique de la tumeur qui avait fourni la matière à injection manque, nous le regrettons, mais le diagnostic clinique n'était pas douteux. Il avait été fait par le professeur Poncet.

Nous démontrerons ultérieurement que l'absence d'examen histologique n'enlève nullement sa valeur aux faits analogues.

Il est certain qu'aucun élément anatomique vivant et capable de proliférer n'avait été injecté, car 24 heures passées dans la glycérine concentrée en donnaient la certitude, et si la filtration ne les avait pas éliminés (élimination très probable), c'était à l'état de corps inertes qu'ils avaient pénétré dans le tissu cellulaire d'où il était certain qu'ils n'avaient pu émigrer vers les reins.

L'affirmation qu'il s'agissait d'une lésion inflammatoire et non d'une prolifération épithéliale cancéroïde soutenue par M. Cazin ne peut être maintenue, si l'on compare l'aspect de ce tissu morbide à celui d'une inflammation rénale de quelle forme qu'elle soit.

Macroscopiquement le nodule principal dense et homogène nullement ramolli, à tissu blanc tranchant absolument sur le tissu rénal, ne ressemblait nullement à une collection purulente ou caséeuse. Au microscope, ses cellules adhérentes les unes aux autres, formant un amas cohérent, ne s'étaient nullement dissociées en éléments séparés comme des globules de pus, n'avaient nullement leur aspect granuleux et polynucléaire.

Cela ne ressemblait nullement aux corps embryonnaires sphériques granulo-graisseux d'un granulome comme l'a supposé M. Dagonet. Les cellules étaient plus grosses, à gros noyau, non dégénérées.

D'ailleurs, d'où serait partie l'infection produisant des nodules semblables 11 mois après la dernière injection ?

Pourrait-on parler d'une lésion de néphrite parenchymateuse, alors que rien dans le tissu morbide ne rappelait le tissu rénal ? Les éléments avaient disparu à ce niveau. Cependant dans toute néphrite, sauf les abcès, ils persistent altérés, desquamés, contenant des cylindres hyalins, granuleux ou fibrineux.

DEUXIÈME RÉSULTAT EXPÉRIMENTAL

Le 1er mars 1903, le Dr Clément, médecin de l'hôpital Saint-Joseph à Lyon, me donne une énorme tumeur sous-pleurale développée en nappe à la partie externe du lobe inférieur du poumon gauche, ayant refoulé le tissu de cet organe, mais sans l'envahir, non adhérente à la plèvre pariétale.

Son tissu est dur, consistant. Elle occupe en surface environ 15 centimètres de long sur 12 centimètres de large et une épaisseur moyenne de 4 centimètres. Quoique trouvée la veille à l'autopsie d'un malade mort d'une autre maladie, en raison de la température basse, elle n'avait aucune odeur ni apparence de putréfaction, et les accidents mortels que déterminent ses produits chez une partie des animaux qui les reçoivent, s'ils peuvent être appelés toxiques, ne peuvent être considérés comme résultant de matériaux putrides, car ceux qui sont morts n'ont pas eu la diarrhée qui s'observe constamment dans l'infection putride et ceux qui ont survécu n'ont présenté aucun des symptômes semblables.

Cela a d'ailleurs une importance secondaire; ce qui importe, ce sont les lésions qu'ont présentées ceux qui ont survécu.

L'examen microscopique du tissu de cette tumeur a été fait par M. Paviot, chef du laboratoire d'anatomie pathologique, qui nous communique la note suivante :

« Sur les coupes, elle se montre constituée par des faisceaux conjonctifs fibrillaires de diverses dimensions.

« Dans leurs intervalles s'allongent des cellules plus ou moins fusiformes qui ne sont individualisées que par leurs noyaux en virgules, en bâtonnets, en croissants, çà et là plus ronds. »

« Le protoplasma de ces cellules ne peut être bien limité. Les noyaux ont pris fortement le colorant. »

La figure ci-dessous représente à gauche une partie cellulaire, à droite une partie fibreuse de la tumeur.

Les parties superficielles étant enlevées avec soin, comme complètement pelées, pour retrancher tout ce qui aurait pu être infecté, le reste du tissu, 200 grammes environ, est finement trituré.

Le produit est mélangé à la température du laboratoire avec 400 grammes d'eau distillée bouillie et refroidie, puis conservé en fla-

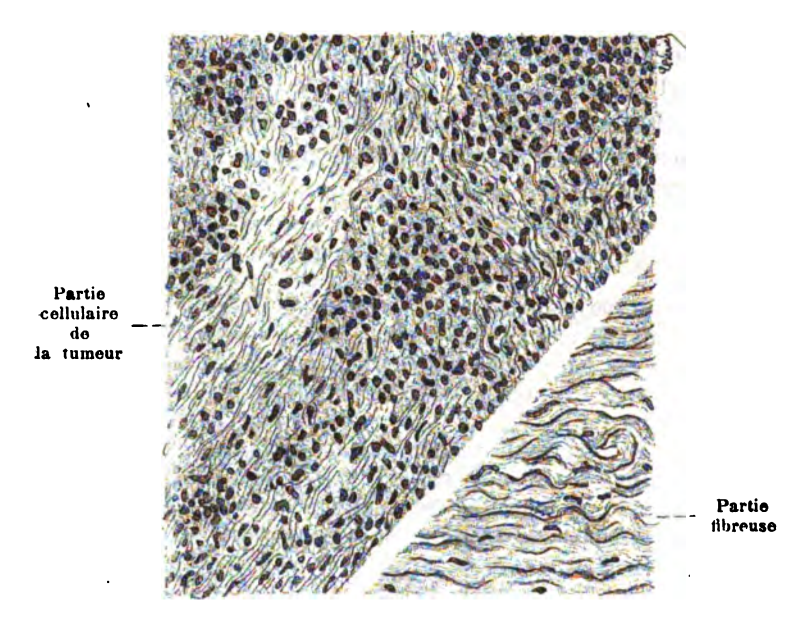


Fig. 1.

con dans la glace. Après 24 heures, le mélange est mis sur un linge fin aseptisé par l'ébullition et le liquide obtenu est soumis à la filtration à travers un filtre de porcelaine dans l'appareil approprié, à la pression de 6 à 7 atmosphères.

Le produit limpide est injecté dans le péritoine à 20 rats blancs métis tachés de noir, âgés de 23 à 24 mois, période assez avancée de la vie pour des animaux vivant en moyenne 3 à 4 ans.

Parmi eux, il en est 12 qui meurent successivement en 3 jours. On les trouve morts le matin, alors que la veille ils ne présentaient aucun phénomène anormal. D'autres restent bien portants, quelques-uns maigrissent notablement. Des 8 qui ont survécu et qui sont sacrifiés le 5 octobre 1904, il en est 5 qui présentent une lésion ulcéreuse des reins et seront classés dans une autre catégorie expérimentale pour son interprétation, 2 ont les reins sclérosés et atrophiés, 1 seul appar-

tient à la catégorie expérimentale que nous étudions actuellement.

Le rein droit présente chez lui une tumeur du volume d'un gros pois, faisant saillie sur sa surface près de l'extrémité supérieure de l'organe. Sa couleur est d'un blanc légèrement jaunâtre et grisâtre, tranchant sur le reste de l'organe qui est d'un rouge sombre. A sa surface, de petites saillies peu marquées lui donnent un aspect légèrement mûriforme. Elle est à la coupe d'une consistance assez ferme sans être dure, sa substance est composée d'une matière cohérente qu'il faudrait un certain effort pour écraser.

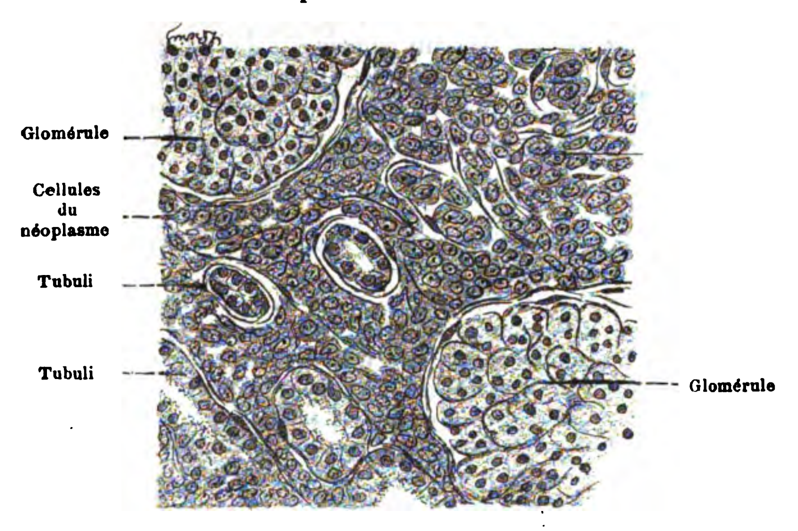


FIG. 2.

A la coupe, son tissu homogène dans sa plus grande partie présente à la périphérie des tractus rougeâtres.

A l'examen microscopique, sur des préparations de M. Paviot, la partie blanche du néoplasme nous apparaît composée exclusivement de cellules épithéliales agglomérées à gros noyaux à protoplasme çà et là bien distinct, mais ailleurs sans limites fixes. Sur les limites du néoplasme, des cellules semblables sont infiltrées entre les tubuli dont les coupes apparaissent les unes perpendiculaires à leur axe, les autres plus ou moins obliques ou parallèles.

De loin en loin apparaissent quelques fibrilles de tissu conjonctif, mais elles sont très rares.

La figure ci-dessus, exécutée d'après nature à la chambre claire par le Dr Bériel, donne une idée aussi exacte que possible de la lésion, qui ne peut être qualifiée autrement que de cancer épithélial du rein obtenu par injection dans le péritoine du produit de la macération d'un sarcome sous-pleural.

Nous aurons à interpréter plus longuement ces cas, mais nous devons dès à présent faire remarquer que ce second résultat expérimental, dont l'observation est accompagnée de toutes les preuves à l'appui, contribue à donner toute sa valeur au premier, qu'il reproduit exactement sauf quant à la nature histologique du tissu inoculé, et que d'un côté nous voyons le produit de la macération d'un carcinome du sein, sans intervention possible des éléments anatomiques, produire chez un animal un cancer épithélial du rein, de l'autre un résultat identique être obtenu avec le liquide filtré de macération d'un sarcome qui, d'après l'examen microscopique, avait été regardé comme bénin.

DEUXIÈME CATÉGORIE DE RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Lésions prolifératives de l'enveloppe séro-fibreuse du foie reproduisant complètement au microscope le carcinome alvéolaire chez deux rats blancs ayant reçu dans le péritoine l'un le produit de la trituration d'un adéno-myxome du sein, non filtré, l'autre le produit de la filtration au filtre de porcelaine du liquide de macération d'un sarcome de la cuisse. Lésions semblables macroscopiquement aux deux précédentes de l'enveloppe séro-fibreuse du foie chez deux autres rats blancs ayant reçu chacun le produit simplement trituré de ces deux tumeurs, sans filtration.

a) *Résultats obtenus chez les deux premiers animaux.* — La première tumeur qui a servi aux expériences, enlevée le 14 novembre 1900, datant de plusieurs années, avait le volume d'une tête d'enfant de 2 ans, occupait la mamelle droite d'une femme d'âge moyen dont l'état général était resté bon jusqu'au moment où le néoplasme s'était superficiellement sphacélé, amenant de l'hyperthermie.

L'escarre superficielle étant retranchée ainsi que le tissu sous-jacent dans l'épaisseur de 2 centimètres, on trouvait un tissu homogène uniformément blanc jaunâtre, çà et là vascularisé et rouge. Il est certain qu'à ce niveau, le tissu n'était pas infecté; pour plus de précaution, on ne se servit que des parties plus centrales encore.

L'examen microscopique fait par MM. Regaud et Ball, chefs de laboratoire d'histologie à la Faculté et à l'École vétérinaire, montra de nombreux canaux glandulaires à épithélium stratifié, sans cellules épithéliales en dehors d'eux, un tissu conjonctif à cellules étoilées anastomosées par des prolongements très fins, ou des cellules conjonctives rondes, le tout dans une substance fondamentale homogène.

Les deux observateurs ont caractérisé ce néoplasme de myxo-adénome. Je regrette de ne pouvoir en donner une figure.

La partie profonde est triturée finement le 17 novembre.

La bouillie obtenue est injectée à la dose de 2 centimètres cubes dans le péritoine de 5 rats blancs ou métis tachetés de noir, anesthésiés.

Après un jour de malaise produit par l'anesthésie, les animaux se remettent complètement, mangeant comme d'habitude.

Le 27 novembre, 10 jours après la première injection, la pulpe conservée à 0° avec soin, précaution qui a toujours préservé mes préparations de la putréfaction, et ne présentant aucune odeur, est injectée à la même dose que la première fois dans le péritoine des mêmes rats.

Le lendemain, les 5 animaux, qui s'étaient normalement remis de l'anesthésie, sont trouvés morts le matin dans leur cage.

Nous ne parlerons ici que de 2, les 3 autres appartenant à une autre catégorie de résultats expérimentaux.

L'autopsie permit de constater dans leur péritoine un amas des fragments néoplasiques injectés, entouré d'une coque de fausses membranes assez molles, paraissant récentes, mais lui formant une enveloppe continue.

Je n'ai pas trouvé de trace de la première portion de tissu néoplasique injectée.

Les organes intra-abdominaux ne présentaient aucune lésion, à part celle du foie que nous allons décrire.

Cette lésion n'avait aucune continuité, ni même aucun contact avec l'amas de fragments de néoplasme, qui en était notablement distant.

La lésion examinée macroscopiquement était la même chez les deux animaux, à part son étendue.

Le bord tranchant du lobe principal de cet organe était transformé, dans la longueur de 2 centimètres chez celui qui présentait la plus volumineuse, de 3/4 de centimètre chez l'autre, en un tissu blanc légèrement grisâtre, en contact, mais sans adhérence, avec le tissu du foie qui en était distinct par sa couleur et la mollesse plus grande. Le tissu néoplasique se continuait dans l'étendue de quelques millimètres sur les deux faces antéro-supérieure et postéro-inférieure de l'organe; il formait au foie une bordure épaisse de 2 ou 3 millimètres, envoyant çà et là quelques prolongements qui avaient refoulé le tissu hépatique sans lui adhérer. Chez le second, la lésion était identiquement la même, mais moins épaisse et moins étendue. Chez les deux, trois ou quatre autres îlots, en forme de taches de bougie, occupaient ailleurs la tunique hépatique, formés de tissu semblable.

Il est certain que l'amas enkysté de fragments néoplasiques représentait le produit de la deuxième injection, à moins que les deux ne se fussent réunis. En tout cas, cet amas unique était parfaitement isolé de la lésion du foie. Il est certainement extraordinaire qu'en 10 jours,

cette lésion de la tunique du foie ait pu se réaliser, car on ne peut l'attribuer à la seconde injection rapidement mortelle. Mais que pourrait-on objecter à la constatation d'un fait matériel dont je suis absolument certain ?

L'examen microscopique n'a été fait que chez l'animal présentant la lésion la plus étendue.

A l'œil nu, celle de l'autre était absolument semblable, et certainement microscopiquement.

Chez le premier, à la coupe, le néoplasme assez consistant siégeait uniquement dans l'enveloppe fibro-séreuse de l'organe.

Par scrupule d'exactitude, je rapporterai exactement le procès-verbal d'examen microscopique des deux micrographes, quoiqu'ils aient évidemment été influencés par la persuasion qu'il s'agissait d'une greffe dans l'interprétation des formes que leur montrait le microscope, ce qui était absolument contraire à la constatation anatomique du rapport des lésions avec le néoplasme injecté.

M. Regaud n'a vu, dans le tissu néoplasique de la lésion hépatique, qu'un mélange, dans une substance amorphe, de leucocytes polynucléaires en dégénérescence, de grands macrophages mononucléaires identiques à tous ceux des tissus en voie de résorption et de cellules conjonctives embryonnaires ou fusiformes.

Pour M. Ball, la description qu'il a donnée était différente et beaucoup plus conforme à ce que j'ai vu moi-même. Il a admis l'existence d'un véritable stroma de cellules fusiformes ou de fibres en faisceaux ou sans orientation, enserrant soit des leucocytes, soit des cellules rondes et polygonales conjonctives tellement semblables, dit-il, à celles de la tumeur insérée, qu'il croit que ce sont ces éléments euxmêmes et qu'il affirme une greffe.

Pour moi qui ai fait l'autopsie, constaté l'impossibilité d'admettre la greffe et comparé la préparation avec celle obtenue avec un néoplasme expérimental absolument semblable avec figure à l'appui, j'affirme qu'il s'agissait d'une lésion proliférative absolument semblable à un carcinome alvéolaire par la disposition des traînées conjonctives, fibres et cellules fusiformes, et l'apparence des cellules à gros noyau qui y étaient contenues, formant des amas caractéris-

tiques. Je renvoie à la figure absolument identique faite d'après le néoplasme obtenu dans la première des deux expériences suivantes :

b) *Résultats obtenus chez les deux derniers animaux de cette catégorie.* — Le 22 janvier 1901, on me remit une tumeur qui avait été enlevée le 20 par mon collègue, M. le professeur Pollosson.

Le père du malade était mort d'un cancer de l'estomac. La tumeur, développée en 4 ans, siégeait à la partie inférieure de la cuisse, entre les muscles biceps et demi-membraneux, et envahissait en partie le creux poplité. Elle avait le volume du poing environ, mais était plus allongée. Elle est énucléée facilement. Son tissu paraît mou, mais il est cependant très résistant à la dilacération et à l'écrasement.

Je regrette de ne pouvoir en donner une description plus circonstanciée ni une figure. Cela n'enlève pas sa valeur au résultat obtenu avec cette tumeur, qui avait été désignée par le nom de sarcome malin.

Conservée à 0° aseptiquement, elle est triturée et injectée à la dose de 2 grammes pour chacun dans le péritoine des rats blancs ou métis tachés de noir.

Ces animaux se remettent bien de l'anesthésie. Il en est 6 qui restent assez bien portants, quoiqu'ils aient maigri tout en mangeant beaucoup. Il en est un qu'on trouve mort dans sa cage le lendemain de l'injection.

L'autopsie des 6 rats fut faite le 27 avril 1901, après qu'on les eut sacrifiés.

Nous ne parlerons pas ici des résultats de l'autopsie de 5 rats qui appartiennent à d'autres catégories de résultats expérimentaux.

Le sixième, qui nous intéresse seul ici, montra les fragments du néoplasme injectés dans le péritoine, enserrés par des fausses membranes et formant trois ou quatre amas dont aucun n'est adhérent au foie, qui en est absolument isolé.

Cet organe présente au bord une lésion absolument semblable à celle que nous venons de décrire chez les deux autres animaux de cette catégorie.

L'étendue de la lésion est à peu près semblable à celle du second dont nous allons parler, peut-être un peu moindre. Elle est semblable à la coupe comme consistance et couleur, le tissu du néoplasme a de 1 à $2^{mm},5$ d'épaisseur.

Le foie lui-même est indemne. La lésion est tellement semblable macroscopiquement à celle du premier des deux autres animaux de cette catégorie, qu'on peut admettre comme très probable l'identité histologique, l'examen microscopique n'ayant pu être fait.

Le dernier animal de cette catégorie de résultats expérimentaux présente un intérêt très grand par lui-même et justifie absolument l'interprétation que nous avons donnée des autres.

Le 26 janvier 1901, le reste de la tumeur conservée aseptiquement à 0° est finement triturée et mélangée à deux fois son poids d'eau à + 37.

Le produit, après une demi-heure de macération avec agitation, donne par expression environ 80 centimètres cubes de liquide trouble qui, filtrés au filtre de porcelaine, en donnent 55 d'un liquide rougeâtre limpide.

On injecte à 3 rats, à chacun, 15 centimètres cubes de ce liquide dans le péritoine. Le ventre est fortement gonflé.

Les animaux, malgré cette énorme distension, se remettent rapidement, l'absorption se fait avec une très grande rapidité et, dès le lendemain, le ventre est presque revenu à son volume normal.

Les animaux se sont bien portés en apparence jusqu'au commencement de juillet, époque où ils ont été sacrifiés.

Deux ne présentent aucune lésion ni trace du liquide injecté.

Le troisième présente sur le bord tranchant du foie, empiétant sur les faces voisines, deux ou trois nodules blancs du volume de petits pois, mais plus aplatis et plus étendus en largeur, dont le tissu est exactement semblable macroscopiquement à celui du néoplasme expérimental des trois précédents.

La description suivante en est donnée par M. Ball, qui a bien voulu en faire l'examen microscopique :

« Ces nodules sont constitués par un tissu du type conjonctif. (Je transcris textuellement, quoique la description qui suit ne concorde que très partiellement avec cette proposition.) On y voit un nombre considérable de cellules rondes et en certains points des cellules fusiformes qui tendent à s'orienter en faisceaux. D'autre part, on remarque des cellules particulières à protoplasma volumineux, à contour oblong ou polygonal, à aspect épithélioïde. »

M. Ball ajoute : « Je pense que ces lésions ont pour origine la capsule de Glisson dont les éléments ont proliféré. La diapédèse a amené dans le foyer inflammatoire une certaine quantité de leucocytes qui se sont mélangés aux cellules en multiplication. Le tissu hépatique n'entre pas dans la constitution de la lésion. »

« Les lésions analogues, continue le même observateur, obtenues auparavant à la suite d'injections dans le péritoine d'éléments cancéreux, montrent, à mon sens, que dans les deux cas, le principe irritant des tumeurs ou les éléments

eux-mêmes sont susceptibles de déterminer des néoformations inflammatoires, que la tumeur considérée soit épithéliale ou conjonctive. »

Je suis absolument du même avis, mais en remplaçant l'épithète inflammatoire par les mots : « tellement semblables au tissu des néoplasmes cancéreux et dans ce cas au tissu al-

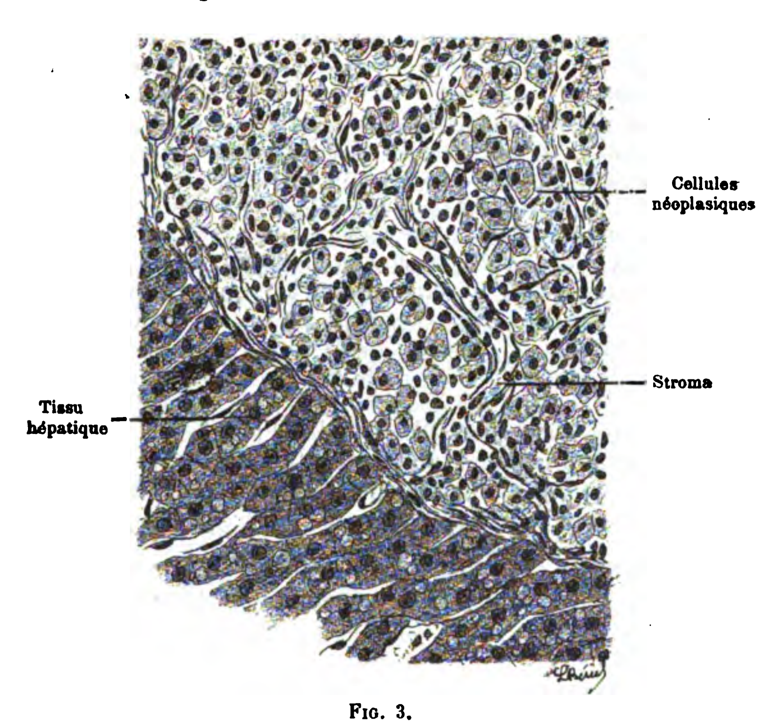


Fig. 3.

véolaire du carcinome proprement dit, qu'on ne peut les en distinguer ». Nous tenons à faire remarquer l'épithète épithélioïde dont se sert l'histologiste. Elle est caractéristique.

Or, la greffe n'était pas admissible matériellement ici.

Nous reproduisons d'ailleurs un dessin très fidèle fait par M. le Dr Bériel, qui pour tout esprit impartial ne peut laisser de doute sur l'interprétation à donner de la lésion expérimentale obtenue.

Cette figure révèle immédiatement l'identité de la lésion avec un carcinome alvéolaire.

TROISIÈME CATÉGORIE DE RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Lésions fibro-sarcomateuses disséminées en nodules isolés dans les replis du péritoine à la suite de l'introduction dans le péritoine de la matière fournie par un sarcome malin récidivé du sternum.

Le 28 novembre 1901, le professeur Jaboulay enlève à un homme une tumeur du volume du poing, ayant détruit la première pièce du sternum, récidive d'une tumeur dite sarcome du corps thyroïde enlevée il y a 5 ans.

Le 29, on réduit en bouillie le tissu néoplasique et on en introduit un peu plus de 3 centimètres cubes dans le péritoine de 11 rats blancs ou métis, jeunes ou adultes, mais dont l'âge ne peut être certifié.

Deux de ces animaux périssent sans qu'on puisse indiquer dans quelles circonstances. Les 9 qui restent paraissent bien portants, et 4 d'entre eux sont sacrifiés et autopsiés le 4 mars 1902, les autres le 9 juin suivant. Un seul a fourni un résultat à rapporter sous le titre indiqué plus haut, les 4 autres seront mentionnés dans d'autres catégories.

On constate chez celui qui porte le n° 3 que la matière néoplasique non résorbée s'est enkystée dans le grand épiploon, entourée d'une membrane lisse, quoique sa surface présente quelques bosselures qui pourraient faire penser que son contenu a un peu bourgeonné. Elle forme une sphère de 7 à 8 millimètres de diamètre. Près d'elle est une tumeur secondaire fortement vascularisée, beaucoup plus petite. Dans le mésentère et l'épiploon gastro-hépatique existent 5 tumeurs sphériques blanches, lisses, assez consistantes, du volume d'une petite lentille, absolument indépendantes de celles qui sont formées par le produit injecté.

L'examen microscopique des tumeurs primitives a montré à M. Paviot les détails suivants :

Dans l'enveloppe fibreuse inflammatoire on trouve, du centre à la périphérie, d'abord une couche des noyaux en régression ne prenant pas ou prenant mal la couleur, puis une couche assez continue de grosses cellules épithélioïdes polygonales qui ressemblent beaucoup à celles qui constituaient la première tumeur dont avait été atteint le malade (on a retrouvé au laboratoire d'anatomie pathologique le procès-verbal de cet examen). Ces cellules sont volumineuses (comme les cellules hépatiques, par exemple) ; leur noyau est relativement petit et se colore mal par l'hématéine,

elles sont toutes granulo-graisseuses. L'enveloppe inflammatoire est constituée surtout par des cellules fusiformes denses, serrées, à noyaux allongés en bâtonnets. A sa partie interne elle est infiltrée de nombreuses granulations d'hématoïdine.

La petite tumeur rougeâtre appendue par un pédicule à côté de celle que formait le néoplasme injecté, était con-

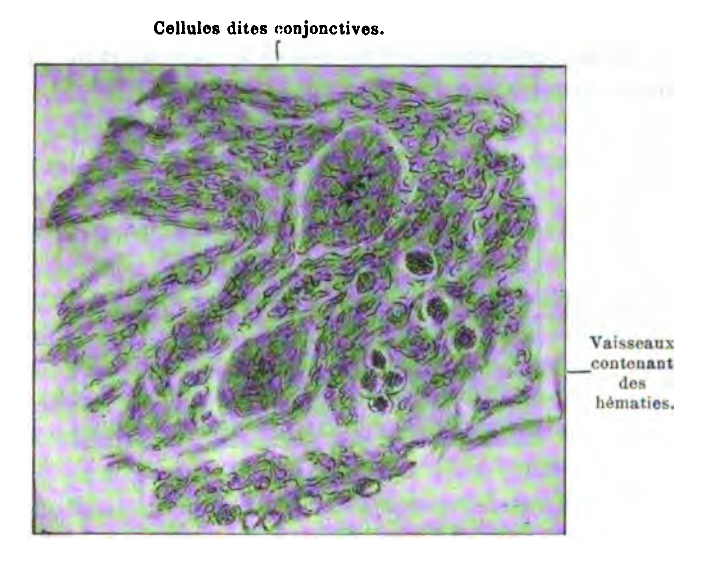


FIG. 4.

stituée par un tissu analogue à celui de la coque inflammatoire de celle-ci, avec au centre quelques blocs d'hématoïdine et des noyaux ovoïdes.

Les tumeurs secondaires développées dans le mésentère et l'épiploon ne présentent nulle part de cellules semblables à celles de la tumeur insérée, mais elles sont constituées par un tissu fibroïde analogue à celui de la coque qui entourait le néoplasme injecté, c'est-à-dire constitué par des cellules fusiformes offrant un noyau allongé en bâtonnet et en outre par de nombreuses cellules rondes conjonctives.

Je reconnais que M. Paviot a caractérisé dans cette des-

cription ces tumeurs secondaires comme étant de simples nodules inflammatoires. Mais après un examen attentif et nouveau des préparations je crois qu'on peut y voir une prolifération d'un caractère plus spécial et qui se rapproche du tissu de certains sarcomes à cellules fusiformes.

Je ferai remarquer que ces nodules étaient parfaitement isolés, lisses, que nulles traces de véritables fausses mem-



Fig. 5.

branes ne s'étaient produites à leur surface et dans leur voisinage sur la séreuse, qui avait conservé sa transparence, n'était nullement enflammée et s'était comportée absolument différemment des régions où elle avait été en contact avec le produit injecté.

Si l'on considère les éléments qui les constituent, ils s'éloignent par leur nombre, leur volume, de simples éléments conjonctifs inflammatoires. Je crois qu'on est autorisé à leur donner le nom de fibro-sarcomateux, et à l'appui de cette assertion j'invoque les figures ci-contre.

QUATRIÈME CATÉGORIE DE RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Lésions rénales ulcéreuses ou kystiques chez un grand nombre de rats ayant reçu sous la peau ou dans le péritoine de la matière des néoplasmes en nature ou les produits de leur macération filtrés au filtre de porcelaine.

Des cancers authentiques et certains ou des néoplasmes que leur aspect histologique a fait caractériser de bénins, leur substance ou les principes qu'elles contiennent et que laisse passer le filtre de porcelaine étant introduits en nature sous la peau ou dans le péritoine des rats blancs, il arrive souvent que ces animaux présentent des lésions rénales à l'autopsie.

Le nombre de ceux qui les ont présentées a été de 14. Je ne l'ai encore constatée que chez les rats.

Dans la majorité des cas ces lésions consistent dans de petites ulcérations creusées aux dépens de la substance corticale, ou empiétant parfois un peu sur la substance tubuleuse, avec solution de continuité à leur niveau de la capsule fibreuse de l'organe.

Elles siègent sur l'un ou l'autre rein, parfois sur les deux. Tantôt il n'y en a qu'une, parfois plusieurs sur l'un ou les deux reins.

Leur diamètre varie entre 1 et 5 millimètres. Leur forme est le plus souvent irrégulière, leur fond anfractueux et formé par les éléments eux-mêmes de l'organe sans membrane.

Quand il y en a plusieurs sur un rein, il est bosselé et réduit de volume.

Dans quelques cas, 4 sur les 14, l'ulcération n'est pas ouverte; elle est limitée au fond, qui est régulier, par une membrane lisse très mince, et du côté de la surface l'enveloppe fibreuse de l'organe forme une paroi transparente très mince aussi. Dans ce cas elle a constitué un kyste séreux contenant un liquide limpide. Ce kyste peut avoir le volume variant de celui d'un petit pois jusqu'à une petite graine de raisin.

Chez les deux autres l'action nocive s'est exercée sur la moelle épinière, produisant une myélite à marche lente avec paraplégie spasmodique.

Un rat blanc a présenté sous la même influence une syringomyélie avec cavité centrale dans la moelle et gibbosité.

Je rappellerai à propos de l'action toxique des principes cancéreux, que j'ai démontré que mis en présence des globules blancs vivants, le suc cancéreux imprime à l'activité amiboïde une intensité insolite et rend les mouvements des expansions protoplasmatiques au moins deux fois plus rapides et étendus[1].

SIXIÈME CATÉGORIE DE RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Résultats négatifs ou incertains.

1° Après introduction chez deux rats blancs, sous la peau du dos, de petits fragments de cancer du sein, la saillie formée par ce fragment a disparu en deux ou trois jours sans laisser de traces et il n'en est résulté aucune lésion;

2° Deux essais de l'action de la matière cancéreuse sur le tube digestif ont été faits en nourrissant quatre rats exclusivement avec elle pendant deux jours à deux reprises différentes sans déterminer aucune lésion;

3° Chez deux chiens robustes, j'injectai dans la veine saphène, chez l'un 10 grammes, chez l'autre 40 grammes de macération de cancer du sein trouble et tenant certainement des éléments en suspension. Sacrifiés en état de santé quelques mois après, l'autopsie ne montra aucune lésion;

4° Chez deux autres, l'injection de 4 et 6 grammes de cancer du sein réduit en bouillie dans la veine jugulaire produisit chez l'un une dyspnée assez intense mais passa-

1. Le procédé que j'emploie et que j'ai publié au *Congrès de Bordeaux de 1895*, consiste à recueillir la sérosité d'un vésicatoire chez un homme jeune et bien portant. Les leucocytes qui s'y trouvent ont une vitalité énergique qu'ils gardent longtemps et qui se réveille à + 37°. Chez les gens âgés ou débilités, ils vivent peu de temps et sont souvent transformés en globules de pus.

gère, chez l'autre ne détermina aucun trouble physiologique, et on ne trouva en sacrifiant tous ces animaux quelques mois après pas la moindre lésion, pas même dans les poumons la trace des infarctus qui avaient dû se produire par l'arrêt dans les petites branches des veines pulmonaires des particules cancéreuses;

5° Sept lapins en outre des trois déjà mentionnés (voir p. 391), ont reçu, quelques-uns plusieurs fois, de la macération cancéreuse non filtrée dans la veine auriculaire, dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans le péritoine, sans présenter à l'autopsie aucune lésion qui puisse être rapportée à l'action des principes cancéreux;

6° Un très grand nombre de rats blancs, que je puis apprécier à 120, ont été soumis soit à l'introduction de néoplasmes cancéreux ou de macération cancéreuse non filtrée ou de liquide ascitique de sujet atteint de cancer de l'estomac, non filtré, et spécialement des éléments qui y étaient en suspension; un grand nombre, de liquide de macération cancéreuse filtrée au filtre de porcelaine, sans avoir présenté aucune lésion;

6° Neuf rats soumis aux mêmes inoculations ont offert dans l'épiploon gastro-hépatique, gastro-splénique, dans le tissu rénal ou hépatique, dans les parois du gros intestin, de petits granules du volume de grains de mil ou à peine, de substance blanche tantôt assez dense, tantôt molle et caséeuse. J'ai indiqué plus haut l'interprétation qu'on peut donner de ces lésions.

En résumé, sur 158 animaux, dont 142 rats blancs ou métis blancs et noirs, 6 chiens et 10 lapins, les résultats positifs (trois premières catégories) ont été au nombre de 7, tous de même valeur pour moi, dont 3 cependant pourraient être suspectés d'avoir une signification moins certaine, à cause du défaut d'examen microscopique du néoplasme obtenu expérimentalement pour 2 et de l'analogie de la lésion obtenue avec un simple trouble inflammatoire pour le dernier.

Les deux épithéliomas du rein et les deux néoplasmes alvéolaires et à grosses cellules de l'enveloppe du foie (Ire

et IIe catégorie) ne peuvent être l'objet d'aucune contestation.

Nous pouvons affirmer que les principes constituants des néoplasmes, soit taxés histologiquement de malins, soit déclarés bénins, peuvent sans participation des éléments anatomiques provoquer une prolifération cancéreuse d'un type histologique différent du néoplasme qui a fourni la matière d'inoculation.

De ces faits positifs nous concluons que malgré la prédilection de la cause ou des causes des néoplasmes-tumeurs pour certains éléments anatomiques, ce n'est pas la structure histologique du cancer qui est l'élément nécessaire de la caractérisation du processus cancéreux, d'où la proposition fondamentale qui suit : « Le cancer n'est pas un tissu spécial, c'est un mode spécial de se comporter des éléments histologiques des tissus contre une cause ou des causes encore non déterminées. »

Malgré la valeur accessoire que nous attribuons aux éléments anatomiques dans la détermination du processus cancéreux, nous tenons à y faire entrer néanmoins certains caractères des cellules. Quoique la prolifération fille puisse différer histologiquement de la prolifération mère, puisque nous avons vu un cancer du sein et un sarcome de la plèvre fournir tous deux des produits engendrant un épithéliome du rein, les cellules du néoplasme engendré appartiennent par certaines modalités à celles qui composent les cancers. Le principe provocateur agit sur les cellules du rein parce qu'il est éliminé par le rein; introduit dans le péritoine il agit sur les cellules de l'endothélium, parce qu'il est en contact avec elles, mais il les fait proliférer sous la forme cancéreuse, et provoque même dans l'enveloppe du foie l'arrangement des éléments du stroma comme dans les carcinomes.

Parfois les éléments conjonctifs peuvent même être seuls influencés (cas de ma IIIe catégorie) et la lésion se rapprocher d'un simple processus inflammatoire, mais avec physionomie spéciale.

Quoique beaucoup plus significatifs et d'une importance

plus décisive au point de vue de la pathogénie que ceux qui ont été obtenus par Boinet, Dagonet et Mauclaire, il est certain que mes résultats sont beaucoup plus incomplets que les leurs à plusieurs points de vue.

Ces caractères imparfaits sont : le volume restreint des néoplasmes expérimentaux que j'ai obtenus dans le rein et dans la capsule hépatique, l'extension anormale et en nappe de ces derniers avec absence d'atteinte du parenchyme du foie, le défaut d'exubérance active de développement et surtout de généralisation qu'ont présenté au contraire les cancers de greffe obtenus par ces auteurs. Même pour un cas de Dagonet il y a eu le fait de la réinoculation et reproduction en deuxième génération, démontrant que le processus a été réalisé avec ses modalités les plus importantes, tandis que dans mes cas positifs le processus est resté local et les animaux n'ont pas péri par le fait d'une cachexie engendrée par lui.

Ils n'en restent pas moins comme faits incontestables, et je tâcherai de déterminer leur valeur en examinant sommairement les diverses théories admises sur la pathogénie du cancer et l'appui qu'elles pourraient y trouver, ou au contraire les arguments qu'ils apportent contre elles.

Il est un premier point d'une grande importance théorique, qui doit être examiné avant tout.

Il est admis comme constant par les anatomo-pathologistes que les tumeurs de généralisation dans le cancer sont histologiquement identiques à la tumeur primitive[1], les foyers secondaires résultant de la germination de cellules émigrées par voie vasculaire ou lymphatique, que la généralisation n'est qu'une greffe (Fabre[2]). C'est la règle en effet, mais il y a probablement de plus nombreuses exceptions qu'on ne l'admet généralement.

Si cette loi était absolue, elle serait en opposition avec nos faits expérimentaux démontrant que les produits solubles, ou tout au moins pouvant passer à travers les filtres, extraits des néoplasmes peuvent déterminer des prolifér-

1. Bard, Des tumeurs du type épithélial (*Arch. de physiol.*).
2. Fabre, *Thèse* p. 159.

tions dont la forme dépend des cellules sur lesquelles s'exerce leur action et non de celles du néoplasme dont les principes ont été inoculés. Conformément à ce qui s'est produit dans nos expériences positives, les tumeurs secondaires des cancers devraient être régies dans leur conformation histologique par la nature du tissu où elles se développent et non celle du néoplasme initial.

Comme il n'en est pas ainsi le plus souvent, il y a une contradiction apparente entre des faits également certains qu'il faut arriver à concilier.

Un autre point sur lequel mes résultats positifs paraissent en contradiction avec ce qui est admissible quant à l'inoculabilité du cancer et à l'action toxique de ses principes, est l'aptitude à produire parfois des lésions à caractères cancéreux et des accidents souvent mortels, des principes passant à travers les filtres contenus dans des néoplasmes que leurs caractères histologiques et cliniques faisaient considérer comme bénins.

Les accidents rapidement mortels qu'ont présentés un grand nombre de nos animaux sont concordants avec quelques cas exceptionnels, il est vrai, où la rétrocession hâtive des tumeurs malignes sous l'influence des rayons X a été suivie d'une pullulation rapide de tumeurs ganglionnaires ou parfois de mort inopinée au bout de quelques jours[1]. Il est impossible encore de se rendre compte des différences d'action des principes des néoplasmes par une autre théorie que l'hypothèse trop vague de la différence entre les terrains organiques des animaux en expérience, ou par des degrés inexplicables d'activité nocive des principes.

Si maintenant j'examine les diverses théories pathogéniques des néoplasmes en tenant compte de mes expériences, je dirai que quant aux théories parasitaires, nos résultats positifs ni ne les contredisent, ni ne les appuient, car les principes organiques pouvant traverser les filtres de porcelaine peuvent aussi bien naître de parasites que de la déviation nutritive des éléments.

1. Voir L. m., 1904, t. CIII, p. 706, discussion à la *Société de médecine de Lyon*.

Je ne crois pas néanmoins que la théorie parasitaire ait été jusqu'à présent appuyée de solides arguments.

La théorie coccidienne est bien démodée, elle a cependant encore quelques partisans, entre autres mon collègue Jaboulay.

Il est certain que les végétations épithéliales provoquées dans les voies biliaires par les coccidies, se présentent sous la forme de bourgeons ressemblant à s'y méprendre à certains papillomes qui peuvent être malins, mais ce n'est qu'un mode semblable de réaction de l'endothélium qui n'aboutit jamais à la marche d'un véritable cancer.

D'après les partisans de la théorie coccidienne, ce ne sont pas ces formes végétantes qui réaliseraient le plus évidemment le cancer. Les coccidies ou espèces analogues qui forment d'habitude dans les voies biliaires des lapins des amas assez volumineux et amènent dans leur voisinage ces formes végétantes, pourraient adopter un autre mode de prolifération, la forme endo-cellulaire, tantôt, d'après la description de Bosc, avec tension énorme des cellules du tissu envahi, réduction de leur protoplasma à une simple coque, puis mise en liberté du parasite après mort de la cellule, tantôt le parasite prenant une autre marche aboutissant au cycle à chromatosporoïde ou microsporozoïtes, corps colorables de petit volume, en même temps que prolifèrent les éléments épithéliaux qui ne se multiplient que pour être envahis par cette forme avortée du parasite.

Mais Cornil a explicitement démontré que dans les figures dues à Ruffer, Nepveu, Bosc, on reconnaît à un examen sans parti pris, dans les corps inclus des cellules, des images de karyokinèse ou de segmentation déviée et monstrueuse, avec des réseaux chromatiques plus ou moins déformés et devenus irréguliers, des anses deux fois plus nombreuses, à un pôle qu'à un autre, des corps libres résultant de la multiplication énorme des noyaux qui, trop nombreux, n'entraînent plus avec eux que des traces ou des fragments irréguliers de protoplasma. (Voir les figures reproduites par Brault, dans le *Traité d'anatomie pathologique*, de Cornil et Ranvier.)

Bosc reconnaît lui-même que le processus parasitaire aboutit à la mort des cellules. Comment admettre alors qu'elles puissent proliférer si activement, étant atteintes dans leur vitalité? Au lieu de cellules si évidemment vivantes et ne périssant que par des causes étrangères au processus lui-même, le cancer devrait être formé de cadavres de cellules vouées à la nécrobiose rapide.

Quoique les coccidies ne soient évidemment pas la cause réelle du processus cancéreux, les formes décrites par Albarran, Thoma, Sjobring, Siegenbeck, van Heukelen, peuvent faire penser que parfois elles peuvent exister dans les tissus cancéreux, mais plus ou moins disséminées, jamais constituant la plus grande partie des éléments de la tumeur.

Kiener et Borrel affirment qu'ils n'ont jamais rencontré les seules formes caractéristiques, les kystes sporifères.

La conclusion de Podwyssotski et Swetschenko [1], le travail le plus étendu sur ce sujet, est que les coccidies sont simplement des parasites surajoutés dans quelques cas.

Je n'ai tenu à discuter ce point qui paraît jugé, que parce que mon éminent collègue Jaboulay, encore partisan de la théorie coccidienne, a bien voulu me montrer récemment des préparations et des photographies admirables comme exécution, dues à M. Gayet, agrégé, et encore inédites qui démontrent la présence des coccidies dans certaines tumeurs malignes (mais à titre de complication accidentelle et rare, à mon avis). Dans ces préparations, on peut voir aussi les formes papillomateuses des voies biliaires dues à ces parasites.

Il est inutile de discuter la valeur, comme cause du cancer, des microbes décrits par de nombreux auteurs. Il y a longtemps que l'observation a démontré qu'il ne s'agissait que de parasites surajoutés.

Il est nécessaire cependant de faire exception en faveur du *Micrococcus neoformans*, que Doyen a regardé comme l'agent direct de production des tumeurs malignes, appuyé par Metchnikoff, autorité indiscutable [2].

1. Tous ces travaux sont analysés dans la *Thèse* de FABRE déjà citée, p. 72 et suiv.

2. Quand cette appréciation des travaux de Doyen a été écrite, il n'avait

A priori, l'analogie rend peu probable l'intervention d'un microbe comme cause du cancer, car il n'est pas un seul de ces agents qui n'agisse tout autrement que l'agent producteur des tumeurs malignes. Au lieu de déterminer comme lui une prolifération organisatrice pouvant aller dans les épithélioma tubulés jusqu'à la production de véritables culs-de-sac glandulaires, tous les microbes réalisent un processus d'inflammation destructrice des cellules. Mais contre les faits, il n'y aurait rien à objecter, s'il était démontré que le microbe du cancer agisse d'une façon opposée. Pour le moment, ce sont les résultats thérapeutiques obtenus par le vaccin préparé avec ce microbe qui sont invoqués en faveur de son rôle de cause spécifique. Les statistiques paraissent favorables.

Mais, quoique l'enquête entreprise ne soit pas encore close, l'action modificatrice utile dans les néoplasmes pourrait s'expliquer par l'introduction dans l'organisme des malades d'albuminoïdes étrangers à l'économie humaine, modifiant profondément la nutrition.

Il est incontestable que dans toutes les tentatives de sérothérapie faites (Richet, Wlacff, etc., essais tentés à Lyon), on a obtenu des résultats momentanément favorables de diminution du volume des néoplasmes ainsi traités. Si maintenant je cherche à m'éclairer par les résultats positifs que j'ai obtenus, je suis fondé à croire à l'absence de tout microbe dans mes liquides de macération cancéreuse filtrée qui ont déterminé des lésions qu'on ne peut appeler que cancéreuses.

On pourrait m'objecter que le microbe de Doyen peut passer à traver les pores de la porcelaine, quoique cela soit peu probable. Il est d'ailleurs une de mes expériences qui échappe à cette objection. C'est celle où le liquide a été obtenu par macération (24 heures) dans la glycérine concentrée, milieu évidemment microbicide. Quoique, dans ce cas, la filtration ait été imparfaite, on ne peut admettre qu'on ait

pas encore publié ses divers mémoires et notes plus récents. J'aurai à examiner beaucoup plus complètement la valeur de ses expériences et de ses résultats thérapeutiques dans mes publications ultérieures.

introduit des microbes vivants. D'ailleurs, on ne peut comprendre que nos liquides, s'ils agissaient par des microbes, aient déterminé l'action prolifératrice, non sur les tissus mis en contact avec eux (tissu conjonctif dans un cas, endothélium péritonéal dans l'autre), mais sur le rein. Pour conclure, il n'est pas douteux que Doyen ait trouvé un microbe dans le cancer, mais cet élément est probablement accessoire. Quant aux succès thérapeutiques, ils peuvent s'expliquer simplement par l'introduction dans l'économie des malades d'albuminoïdes étrangers troublant profondément la vitalité des cellules cancéreuses. Je ne fais qu'indiquer en deux mots cette interprétation, qu'il faudrait longuement examiner.

Pour passer à un autre point, que pourrons-nous penser de cette idée trop généralement acceptée, qui, tout en ayant la prétention de ne préjuger en rien la véritable nature, la cause primordiale du processus cancéreux, donne encore à la morphologie cellulaire une importance de premier ordre dans la détermination des caractères essentiels des tumeurs malignes?

Depuis longtemps, la théorie de Lebert, l'élément cancéreux spécifiquement différent de tous les éléments des tissus normaux, est justement abandonnée. Personne ne doute que les éléments d'une tumeur maligne ne soient des dérivés, des produits anormaux de la multiplication de certains éléments normaux, que des éléments très divers ne puissent être le siège de cette prolifération, et cependant on attache à une forme cellulaire déterminée une importance primordiale dans la caractérisation de toute tumeur, à tel point que les qualités essentielles du processus qui l'engendre seraient liées à cette forme et que la première condition pour avoir reproduit le cancer serait de l'avoir reproduit sous la même forme histologique. D'un côté, on croit à la réalisation du processus malin par multiplication d'éléments anatomiques très divers, de l'autre, on récuse la légitimité de processus semblables, en se basant sur la nécessité d'une forme anatomique déterminée.

Il est vrai qu'on l'appuie sur l'identité histologique

admise encore entre les tumeurs secondaires de généralisation et la tumeur cancéreuse originelle, mais nous avons vu qu'on considérait à tort cette identité comme constante.

Elle n'existe que pour celles dues au transport, à l'émigration d'éléments, et non pour toutes les tumeurs secondaires. Cependant, j'ai reconnu que cela était une difficulté d'interprétation de mes faits que j'aurais à résoudre.

Si maintenant nous examinons quel appui peuvent apporter nos expériences à la théorie humorale, nous ne pouvons nier que, tout en paraissant être légitimée par elles, cette théorie ne rencontre d'autre part une sérieuse objection.

D'après elle, le trouble nutritif des éléments anatomiques, caractéristique du processus cancéreux, naîtrait d'un vice de constitution du sang, des matériaux de nutrition qu'il fournit aux éléments anatomiques, avec adjonction de causes adjuvantes, de modifications dans les actes nutritifs, dues à l'âge, parfois à des influences morales, et surtout de causes irritantes locales.

L'état défectueux du liquide nutritif serait compatible avec un fonctionnement régulier tant que n'interviendraient pas ces causes occasionnelles ou d'autres encore non déterminées.

Quand se produiraient les premiers troubles, ils pourraient être d'abord très limités et peu marqués, et ce n'est qu'après ceux-ci que pourrait naître dans les éléments un véritable ferment entraînant la prolifération désordonnée.

Le principal argument contre un vice de constitution du sang est la naissance presque constante de la lésion dans un seul point de l'économie et par perturbation nutritive d'une seule espèce de cellules, alors qu'un vice humoral trouverait certainement souvent des conditions occasionnelles semblables dans plusieurs organes et éléments anatomiques divers.

La théorie humorale a rencontré très peu de partisans.

Virchow[1], qui n'admettait pas explicitement l'origine

1. VIRCHOW, *Traité des tumeurs*, p. 48 et 49.

humorale de la première tumeur, professait que de cette lésion pouvaient partir, pour se répandre dans l'organisme par la circulation, un suc toxique provoquant la formation de nouveaux foyers, mais il ne s'explique pas sur l'identité ou la différence histologique de ces nouvelles productions avec le foyer primitif.

Nos expériences démontrent que des principes solubles ou tout au moins pouvant passer à travers les filtres, peuvent provoquer une prolifération cancéreuse, mais est-ce par ce mécanisme que la tumeur initiale se produit?

Nous venons d'indiquer l'argument sérieux qui empêcherait de le penser, et l'on pourrait très bien admettre que le principe provocateur de prolifération désordonnée ne soit produit que consécutivement à la mise en train du même processus dans le foyer initial par un autre mécanisme physiologique.

Il nous est défendu de nous avancer davantage dans le champ de l'hypothèse, jusqu'à ce que de nouvelles observations expérimentales nous aient appris plus complètement comment, par quelle série d'actions enchaînées, se réalise la prolifération de la tumeur initiale.

Il faut d'abord déterminer beaucoup mieux qu'on ne l'a fait jusqu'à présent le rôle des irritations répétées, incessantes, de certains éléments anatomiques, si évident dans le cancer des fumeurs, par le tuyau de la pipe, la chaleur, l'action nocive des principes de la combustion du tabac et du papier à cigarettes. Il faut déterminer le plus complètement possible dans le cancer de l'estomac le rôle des lésions par les aliments trop chauds, des irritations par les condiments, les corps étrangers ingérés, des ulcères et des cicatrices d'ulcères.

Cette étude, déjà faite sur des documents qui ne donnent que des probabilités, devrait être reprise avec des éléments plus précis.

En premier lieu, il serait important de bien établir la fréquence des cas de greffes accidentelles.

En résumé, il faut encore de nombreuses études expérimentales dans des conditions variées pour admettre comme

démontré que le processus cancéreux initial soit d'origine humorale, alors même que les principes liquides des néoplasmes qu'il produit peuvent provoquer des proliférations ayant ses principaux caractères.

Une théorie qu'il ne faut pas rejeter sans examen, mais comme applicable à certains cas exceptionnels seulement, est celle de l'inclusion d'éléments anatomiques étrangers au milieu d'autres tissus. Il est certain qu'elle ne peut expliquer la production de la majorité des cancers.

Cohnheim avait à tort trouvé l'explication de tous les cas. Il admettait que le cancer résultait d'inclusion pendant la vie embryonnaire, par le fait de causes perturbatrices, d'éléments anatomiques étrangers au milieu d'autres tissus. Ces éléments restaient latents jusqu'à un moment où une cause occasionnelle générale ou locale venait exciter anormalement leur nutrition et leur prolifération.

Cette théorie est d'abord en contradiction absolue avec un grand nombre de faits où la filiation entre le tissu du cancer et un des tissus constituants de l'organe atteint est évidente, où les éléments sont absolument semblables. Puis c'est une pure et gratuite hypothèse pour la majorité des cas. Rien ne démontre anatomiquement dans l'organe atteint la présence de tissus étrangers.

Cette hypothèse est cependant justifiable et même rationnelle, quoique non absolument démontrée, pour des tumeurs d'une rareté extrême, les tumeurs à tissus multiples.

Elle peut s'appliquer aussi à certains cas où un traumatisme a implanté profondément des cellules de l'épiderme dans un milieu histologique étranger et où ces cellules continuant à vivre se sont trouvées dans des conditions anormales qui peuvent peut-être expliquer leur prolifération sous la forme d'épithéliomas.

Gross[1] a réuni un grand nombre de cas dans lesquels cette explication serait rationnelle pour la production d'épithéliomas se développant, semble-t-il, par la profondeur des tissus au-dessous d'une cicatrice, dans des cas de plaie avec

1. Fabre, *Thèse*, p. 47.

introduction violente d'un fragment de peau resté dans la solution de continuité des autres tissus.

Ce mécanisme a trouvé un appui évident dans une expérience faite en Angleterre par Lambert Lake[1]. Dans ce cas très remarquable, cet expérimentateur a introduit dans les lymphatiques ovariens d'une lapine des cellules épithéliales, après irritations répétées et violentes du tissu ovarien par raclage. L'abdomen étant refermé, il en est résulté une tumeur épithéliale avec de nombreuses tumeurs secondaires ganglionnaires et des lymphangites cancéreuses. Les figures qui accompagnent la relation de ce cas sont très caractéristiques. Cette expérience est restée unique. Elle n'en a pas moins la valeur d'un fait positif et justifie pour quelques cas la théorie de l'inclusion, mais il est probable que ces cas sont exceptionnels. Ce peut être un des modes de production de la prolifération cancéreuse initiale.

Je ne puis considérer comme une théorie pathogénique, pas plus que ne l'a fait lui-même son auteur Fabre-Domergue, la constatation de l'orientation régulière et parallèle à la couche génératrice du plan de segmentation dans les tissus épithéliaux normaux, opposée à la segmentation irrégulière et en tous sens des cellules épithéloïdes des cancers. C'est la simple constatation d'un phénomène qui a son importance et décèle un des caractères irréguliers de la prolifération cancéreuse, mais ne permet pas de remonter jusqu'à la cause première. Encore faudrait-il, ce me semble, mieux démontrer l'orientation constante de la segmentation normale.

Quant à la théorie de Bard[2], elle échappe à l'analyse, comme toute théorie qui veut aller au delà des faits observables.

Il voit dans l'hyperactivité et la déviation nutritive des éléments dans le cancer, une perturbation de l'action régulatrice réciproque qu'exercent les éléments anatomiques les uns sur les autres au point de vue de leur nutrition par une influence mystérieuse qu'il appelle l'induction vitale.

1. Lambert Lacke, *Journal of pathology and bacteriology*, t. VI, p. 154, août 1899.

2. Bard, *Traité d'anatomie pathologique. Pathogénie des tumeurs.*

Avant de nous aventurer sur le terrain des lois fondamentales et mystérieuses des actes vitaux, il faut déterminer par l'expérimentation tout ce qui est déterminable des conditions matérielles nécessaires pour que ces forces inconnues exercent leur action ou de celles qui provoquent leur déviation maladive. Par cette détermination on pourra imprimer aux phénomènes vitaux une direction normale. C'est la seule voie pratique.

Pour prendre un exemple dans un autre ordre de notions quoique la nature intime de l'électricité nous échappe, quelle puissance ne nous a pas donnée la détermination des conditions matérielles de son action.

Qu'on nous pardonne de rappeler ici les principes élémentaires de la science biologique tels que les a établis Claude Bernard. C'est leur respect absolu qui nous défend pour le moment de tirer d'autres conclusions de nos résultats positifs que celles-ci :

1° Les néoplasmes cancéreux de l'homme contiennent des principes qui, à l'exclusion de tout élément anatomique peuvent passer à travers les filtres de porcelaine et, dans quelques cas rares, provoquer dans certains organes des animaux des proliférations absolument semblables au processus cancéreux quand on les introduit dans le tissu conjonctif ou les cavités séreuses. Les reins, voie d'élimination, sont souvent altérés par cette fonction, parfois le siège d'un néoplasme cancéreux véritable.

2° Le processus cancéreux est une prolifération désordonnée qui peut se manifester dans des éléments anatomiques très divers. C'est un mode de se comporter des tissus et non un tissu pouvant être caractérisé par la nature histologique de ses éléments. Il peut être provoqué par ces principes des néoplasmes pouvant traverser les filtres de porcelaine.

Espérons que de nouvelles et patientes recherches nous permettront d'aller au delà.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les bactéries de l'air, de l'eau et du sol (*Encyclopédie scientifique des Aide-Mémoire*), par **M. L. Bodin**, professeur à l'Université de Rennes. — Un vol. petit in-8° (Paris, Masson et Cie, éditeurs).

Cet ouvrage est divisé en trois parties. Dans la première, l'auteur expose les faits qui démontrent l'existence des microbes dans l'air et rappelle les discussions célèbres qui se sont élevées au sujet de la génération spontanée. Il étudie la répartition des bactéries dans l'atmosphère suivant l'altitude, les localités, le voisinage des lieux habités. Enfin, il montre le rôle des microbes pathogènes de l'air dans les infections humaines et le mécanisme de la défense des voies respiratoires contre les germes extérieurs.

La seconde partie est consacrée aux microbes de l'eau. On y trouve les résultats des analyses bactériologiques de l'eau de mer, des eaux météoriques, de la glace, des eaux courantes, des eaux minérales, des eaux de puits, ainsi que l'étude de toutes les conditions qui interviennent dans le développement, la répartition et la destruction des microbes de l'eau. L'origine hydrique de la fièvre typhoïde, du choléra, des infections coli-bacillaires y est exposée en détail, ainsi que les applications pratiques qui ont été faites de ces notions à l'épuration artificielle des eaux servant à l'alimentation ou provenant des égouts.

Les microbes du sol font l'objet de la dernière partie, et comme dans les précédentes, l'étude de leur distribution est suivie de celle de leur rôle. Une large part est faite à l'action des microbes de la terre dans la circulation de la matière. Ainsi, l'auteur passe en revue la décomposition des substances albuminoïdes par les microbes, les phénomènes de nitrification, de dénitrification et de fixation de l'azote dus aux bactéries. Puis vient l'étude de la décomposition des matières ternaires, celle des fermentations forméniques résultant de la décomposition de la cellulose, celle du rôle des bactéries dans la formation de la houille et de la tourbe. Enfin, l'ouvrage se termine par l'exposé des microbes pathogènes du sol et des applications hygiéniques qui concernent l'épuration des eaux d'égout par l'épandage ou l'épuration dite biologique par fermentations anaérobies et aérobies.

Ce livre, qui fait suite au volume déjà publié sur la *Biologie générale des bactéries*, est comme lui un résumé du cours de bactériologie, professé à l'Université de Rennes. Conçu dans un esprit didactique, il

expose avec clarté et simplicité une série de sujets qui sont d'un haut intérêt à la fois pour la théorie et la pratique.

L'œuf humain et les premiers stades de son développement, par **J. Potocki**, professeur agrégé à la Faculté de Paris, accoucheur des hôpitaux, et **A. Branca**, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris. Préface du professeur **A. Pinard**. — Un vol. in-8° grand jésus de 196 pages avec 100 figures dans le texte et 7 planches en couleurs. Prix : 10 francs (Paris, G. Steinheil, éditeur).

Ce livre, écrit pour servir d'introduction à l'obstétrique, renferme une étude anatomique détaillée de l'œuf humain. Il donne une mise au point exacte et consciencieuse de nos connaissances actuelles sur l'embryogénie humaine et résume sous une forme didactique une série de travaux qui sont dispersés dans des recueils spéciaux de science pure. Consacré à l'œuf humain, il ne fait appel à l'embryogénie comparée que dans la mesure où elle est nécessaire pour éclairer le développement de l'œuf dans l'espèce humaine. Ces notions, qui sont d'un haut intérêt et encore insuffisamment connues des médecins, ne pouvaient être mieux vulgarisées que par la collaboration d'un accoucheur et d'un histologiste particulièrement compétents.

Les auteurs étudient successivement : *les produits sexuels*, leur origine et leur valeur morphologique (spermatogénèse et ovogénèse); — l'*appareil génital et la vie sexuelle*, l'ovulation et le corps jaune, la menstruation, les organes génitaux pendant la grossesse et le post-partum; — les *premiers développements de l'embryon*, la fécondation, la segmentation de l'œuf, la formation des feuillets, les annexes embryonnaires, la vésicule ombilicale, l'amnios, l'allantoïde, le chorion, la fixation de l'œuf et la placentation, le cordon ombilical.

L'ouvrage est écrit avec une grande clarté, et de nombreuses figures en rendent la lecture facile et attrayante.

Les processus généraux, par **A. Chantemesse**, professeur à la Faculté de médecine de Paris, et **W. Podwyssotsky**, doyen de la Faculté de médecine d'Odessa. — Tome II, 1 vol. grand in-8° de 500 pages, avec 57 figures en couleur et 37 figures en noir (Paris, Masson et Cie, éditeurs).

Ce second volume termine l'ouvrage sur les processus généraux dont l'ensemble représente un exposé de l'anatomie pathologique générale éclairée par l'expérimentation.

Ce volume débute par une étude des hypertrophies et hypoplasies cellulaires, qui comprend celle de l'hypertrophie compensatrice, de la régénération, des greffes et le chapitre important de l'étiologie et de la pathogénie des tumeurs.

Une deuxième partie est consacrée à la pathologie de la circulation et des milieux circulants. Les troubles de la circulation comprennent l'hyperémie et l'anémie, l'hémorragie, la thrombose et l'embolie. A la pathologie du sang ressortissent la pléthore et l'anémie générale, les modifications de la composition du plasma, les produits toxiques, les agglutinines, cytotoxines et anticorps, les altérations des leucocytes et des globules rouges, ainsi que la régénération du sang. A la pathologie de la lymphe sont rattachés l'œdème et les troubles des phénomènes osmotiques.

Les phénomènes de l'inflammation sont l'objet de développements particuliers, avec des chapitres sur la diapédèse, la phagocytose, l'étiologie, les lésions et la marche des inflammations diverses.

Enfin, l'ouvrage se termine par l'étude des troubles de la calorification, hypothermie, hyperthermie et fièvre.

Édité avec grand soin et illustré de nombreuses et belles figures en noir et en couleurs, cet ouvrage forme, en quelque sorte, la partie théorique, anatomique et pathogénique, d'un traité de pathologie générale.

Le Gérant : Pierre Auger.

17e Année. Juillet 1905. N° 4.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

UN CAS D'ASTHÉNIE MOTRICE BULBO-SPINALE

AVEC AUTOPSIE

PAR

F. RAYMOND
Professeur de Clinique des maladies nerveuses.

et

L. ALQUIER
Chef des travaux anatomiques à la Clinique des maladies nerveuses.

Depuis le mémoire publié par Erb en 1879[1] et dans lequel il attirait l'attention sur un complexus nouveau, vraisemblablement bulbaire, caractérisé essentiellement par trois éléments principaux : *ptosis, parésie des muscles masticateurs, parésie des muscles de la nuque*, un certain nombre de travaux ont définitivement établi l'existence de ce qu'on appelle aujourd'hui le « syndrome d'Erb » ou avec Strümpell « la paralysie asthénique bullaire ».

Le terme d'*asthénie motrice bulbo-spinale* proposé, voici déjà plusieurs années, par l'un de nous[2], serait plus exact puisque Goldflam[3], dans une remarquable monographie, a montré l'existence, à côté des paralysies bulbaires décrites par Erb, de phénomènes spinaux de même ordre, qui

1. Erb, Zur Casuistik der bulbären Lähmungen (*Archiv f. Psychiatrie und Nervenkrankheit*, 1879, t. IV, fasc. 2, p. 325).
2. Raymond, *Cliniques*, IVe série, 1900, p. 173.
3. Goldflam, Ueber einen scheinbar heilbaren bulbär paralytischen Symptomencomplex mit Betheiligung der Extremitäten; *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1893, t. IV, fasc. 3 et 4, p. 312).

peuvent ouvrir la scène, Goldflam insistait, en outre, sur deux caractères importants du syndrome : 1° l'augmentation rapide de la paralysie au cours des exercices musculaires des muscles paralysés, et sa diminution par le repos; 2° des alternatives d'aggravation et de rémission, se succédant à toutes les périodes de la maladie. Celle-ci peut, au bout de quelques mois ou de plusieurs années, se terminer par la mort, due à des accès de suffocation, mais elle peut s'améliorer à tel point qu'on est en droit, parfois, de parler de guérison : dans un cas, publié tout récemment[1], la santé se maintient parfaite depuis quatre ans, bien que le malade mène une vie très fatigante. La possibilité de la guérison est un fait d'une importance capitale, attestant, dit Goldflam, l'absence de grosses lésions.

Tandis que la symptomatologie du syndrome d'Erb est aujourd'hui bien connue et décrite dans les livres classiques[2], nous sommes encore réduits à des hypothèses, au sujet de sa nature et de sa pathogénie. En s'appuyant sur la clinique. Erb a montré qu'il s'agit d'un syndrome d'origine bulbaire; l'absence de lésions histologiques grossières est, pour Goldflam, l'une des caractéristiques de la maladie. Mais, tandis qu'un certain nombre des autopsies faites jusqu'à ce jour n'ont donné que des résultats négatifs, d'autres fois, au contraire, on a constaté des lésions, celles-ci varient d'un cas à l'autre et n'ont qu'une signification difficile à préciser. Voici un fait nouveau, avec autopsie et étude histologique; en comparant nos résultats à ceux des autres auteurs, nous dresserons, en quelque sorte, le bilan de nos connaissances actuelles sur l'anatomie pathologique et la genèse de l'affection.

Buch..., 21 ans, garçon épicier, entrait à la Clinique de la Salpêtrière dans les premiers jours d'avril 1904.

Rien à noter dans ses antécédents héréditaires : sa mère, un peu nerveuse, a souffert de névralgies intercostales; le père est inconnu.

1. Raymond et Sicard, Myasthénie bulbo-spinale, guérison depuis 4 ans (*Soc. de neurologie*, 12 janv. 1905).

2. Voir le remarquable article de Guillain *in Traité de Médecine* Bouchard-Brissaud, 2e édit., t. IX; — Voir aussi Raymond, *Cliniques*, t. IV, 9e leçon; t. V, leçons 19 et 20.

Son père adoptif, avec lequel il vivait, est mort, il y a 4 ans, de laryngite tuberculeuse; ses oncles et tantes, et un frère actuellement âgé de 21 ans, sont en parfaite santé.

Le malade, né à terme, élevé au biberon, a eu, dans l'enfance, une fièvre muqueuse; à 10 ans, une scarlatine; enfin, vers l'âge de 5 ans, il tomba dans un escalier en pierre, et se fit, au front, une blessure qui guérit en quelques jours, sans suites ni complications d'aucune sorte. Cependant, depuis l'âge de 14 ans, sa voix a pris un timbre nasonné que sa mère attribue à une fracture des os du nez, lors de cette chute (?). La cicatrice est encore nette au front.

On ne trouve ni éthylisme, ni intoxication d'aucune sorte.

La *maladie actuelle* aurait débuté brusquement; le 14 juillet 1903, il dînait en ville, sans faire aucun excès de table; rentrant chez lui, à 8 heures du soir, il s'aperçoit, tout à coup, en marchant, qu'il ne peut plus articuler les mots, et est pris de sueurs froides : ces troubles disparurent au bout de 5 minutes; le malade ne remarqua rien d'anormal jusqu'au 15 septembre suivant, jour où la dysarthrie reparut, cette fois définitivement. Vers le milieu d'octobre, sa langue s'embarrasse lorsqu'il veut causer; au bout de 5 à 10 minutes, cet embarras disparaît, il peut reprendre la conversation. Tout d'abord, ces crises de parésie linguale se répètent deux fois par jour environ; peu à peu, elles deviennent de plus en plus fréquentes; actuellement, elles se reproduisent toutes les fois que le malade veut causer.

En même temps que les crises de parésie linguale, le malade remarqua une certaine parésie des membres supérieurs. Travaillant dès 6 heures du matin, il s'apercevait, vers 8 heures, qu'il ne pouvait plus serrer les mains dont la force diminuait. Le froid augmentait encore cette parésie, que la chaleur et le repos faisaient disparaître. Peu à peu, la parésie envahit les avant-bras, les bras, les épaules.

Au commencement de mars 1904 apparut de la diplopie. Lors de son admission à la Clinique (avril 1904), l'état du malade était le suivant :

La *voix* est habituellement nasonnée, mais si le malade veut causer pendant 3 ou 4 minutes de suite, le nasonnement augmente rapidement, puis la parole devient de plus en plus confuse, pour reprendre toute sa netteté après quelques minutes de repos.

La *déglutition*, difficile dès les premières bouchées, devient rapidement impossible, si le malade veut continuer son repas. Il est obligé, en mangeant, de se reposer à chaque instant; parfois, il ne peut terminer son repas; les liquides refluent dans le nez; il ne les avale qu'en reniflant, les solides ne passent que difficilement; parfois, il doit les pousser avec les doigts dans la gorge pour arriver à les avaler.

Depuis quelque temps, la *mastication*, bonne au début des repas, devient rapidement de plus en plus pénible, les aliments s'accumulent entre la mâchoire et les joues, la salive s'écoule par la bouche.

Tous ces troubles ont bien les caractères des parésies du syndrome d'Erb : parésies apparaissant lors des efforts et disparaissant par le repos. Au contraire, les divers segments des membres supérieurs sont atteints d'une parésie permanente, ne cédant pas au repos, non influencée par les mouvements, le froid l'augmente, la chaleur l'atténue. Enfin, la diplopie a persisté.

Tels sont les troubles accusés par le malade, et dont l'examen confirme la réalité. B... est un homme de taille moyenne, pâle, très maigre, au *facies* inexpressif, sans plis ni rides, lors des divers mouvements de la physionomie. Les *paupières* ne se ferment complètement que par un effort énergique, la *bouche* reste constamment entr'ouverte, les lèvres, surtout l'inférieure, éversées en dehors. Le malade ne peut ni siffler, ni souffler ou gonfler les joues; dans le décubitus latéral, la salive s'écoule du côté déclive.

Au *cou*, la flexion s'effectue à peu près normalement, l'extension et l'inclinaison latérale de la tête sont très affaiblies.

Les *membres supérieurs* ne présentent ni incoordination, ni tremblement, ni contracture, mais une simple diminution de la force musculaire, particulièrement nette aux mains et aux doigts. La parésie des deltoïdes est notable, particulièrement à gauche tous les muscles de la ceinture scapulo-thoracique sont nettement affaiblis. L'extension du *tronc* est seule affaiblie, les autres mouvements ont conservé toute leur force; aux *membres inférieurs*, l'extension de la cuisse gauche sur le bassin est peut-être légèrement affaiblie.

Il n'y a pas d'atrophie musculaire véritable; cependant le nez est effilé, pincé, les paupières semblent particulièrement minces; le trapèze gauche est moins épais que le droit, le biceps gauche paraît moins saillant et plus mou que son congénère; la mensuration donne les chiffres suivants :

Bras, tiers supérieur : 23 centimètres à gauche; 22 centimètres à droite; bras, tiers inférieur : 22 centimètres à gauche; 21,3 à droite (le malade est gaucher).

Pas de déviation rachidienne; on ne trouve aucun trouble trophique ou vaso-moteur, autre qu'un état cyanotique des mains, que le malade dit avoir toujours eu. En plusieurs points des membres, on note de petites cicatrices sans caractère, que le malade rapporte à divers traumatismes.

Tous les *réflexes* tendineux ou cutanés sont normaux.

Aucun trouble subjectif ni objectif de la *sensibilité* (sensibilités superficielles et profondes) : la pression et l'élongation des troncs nerveux, la pression et le ballottement des masses musculaires sont indolores. Plusieurs examens des yeux ne permettent pas de déceler la diplopie accusée par le malade; une fois seulement, on note une légère parésie de la 6e paire droite, avec quelques secousses nystagmiformes. L'audition est bonne; B... accuse de fréquents *bourdonnements d'oreille*

le matin, surtout à gauche. La sensibilité spéciale et générale de la langue est intacte; aucun trouble de l'olfaction.

Réactions électriques. — Pas trace de RD. Pas de réaction myasthénique nette, affaiblissement de l'excitabilité faradique et galvanique dans l'orbiculaire des lèvres, moins net dans les autres muscles.

Pas de trouble des *sphincters.*

Les *viscères* ne présentent rien d'anormal : quand il marche ou court, le malade éprouve de fréquentes palpitations de cœur, avec point de côté gauche, surtout depuis 6 mois. — Urine : ni albumine, ni sucre. — Jamais de vertiges.

Pas de *troubles psychiques* nets; cependant, la *mémoire,* auparavant médiocre, a un peu baissé depuis 6 mois, ainsi que l'*intelligence.*

La *ponction lombaire,* faite le 16 mars, donne une *lymphocytose discrète,* sans albumine.

Pendant le premier mois de son séjour à la clinique, l'état resta stationnaire; le malade, très pâle, craignait la fatigue, restait près de son lit; la dysarthrie et la dysphagie étaient considérables. L'examen électrique, pratiqué pour la seconde fois le 29 avril, montre la réaction d'épuisement nette à la face, et, à un moindre degré, aux membres supérieurs. — Pas de réaction de dégénérescence.

On essaya d'abord des injections d'adrénaline, qui aggravèrent plutôt les symptômes; puis des injections de spermine, qui furent suivies d'une légère amélioration; le malade demanda même à sortir, mais revint, au bout de quelques jours, dans un état de santé plus mauvais; tout effort lui devint impossible, il ne mangeait plus que couché. Des injections de strychnine, puis de caféine, l'ingestion de gouttes de teinture d'iode demeurèrent sans effet.

En juin, le malade fut pris d'une congestion pulmonaire grippale, avec dyspnée, tachycardie; la dysphagie devint absolue; pendant deux jours, il ne put prendre aucun aliment, et mourut de syncope le 28.

L'*autopsie* est faite 24 heures après la mort.

Malgré des ecchymoses très étendues au dos, aux cuisses et à la nuque, la cadavérisation ne semble pas très avancée. — Pas d'escarre sacrée.

Viscères. — A l'ouverture du thorax, pas de vestiges appréciables du *thymus. Cœur* petit, en systole; ses cavités ne renferment pas de caillots, ses parois et ses valvules ne présentent pas de lésions. — Il existe une *symphyse totale* de la *plèvre* droite, mais les adhérences se décollent aisément avec les doigts. Les deux tiers inférieurs du poumon droit sont de couleur violacée, presque noire, de consistance ferme; ils ne crépitent plus sous le doigt; la surface de section est lisse, homogène; l'aspect est celui d'une spléno-pneumonie aiguë. — Aux deux sommets, congestion œdémateuse, sans autre lésion. — Pas de tubercules récents ou anciens. — Les *ganglions du médiastin* ne sont pas augmentés de volume.

Abdomen. — Le *foie,* d'aspect normal, présente seulement une colo-

ration un peu jaunâtre. La *vésicule*, petite, renferme une faible quantité de bile verte. — Voies biliaires perméables. Tous les viscères abdominaux sont d'apparence normale ; les reins et la rate sont simplement congestionnés.

Le *corps thyroïde* présente deux lobes bien développés, sains d'aspect ; son poids total est de 20 grammes.

Centres nerveux. Encéphale. — Il existe, à la base du cerveau et sur la face inférieure du mésocéphale, quelques adhérences, facilement décollables par une légère traction, entre la dure-mère et les méninges molles. — Les circonvolutions sont très congestionnées et ont un aspect

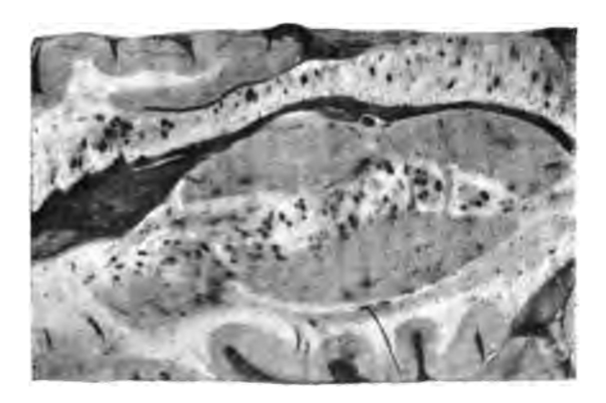


FIG. 1.

légèrement œdémateux; la pituitaire et l'épiphyse semblent normales. — *Moelle :* rien à noter.

Des coupes horizontales pratiquées à travers les différentes parties du névraxe montrent, au niveau des noyaux opto-striés, des pédoncules et de la protubérance, de nombreux petits foyers de volume variant de celui d'un grain de mil à celui d'une pointe d'épingle; leur coloration est rosée, leur consistance molle ; ils ont un aspect translucide gélatiniforme. Dans le cerveau, ces foyers sont particulièrement nombreux à gauche (fig. 1); ils sont disséminés irrégulièrement dans toute l'étendue des noyaux gris centraux, ainsi que dans la capsule interne et le corps calleux. Leur nombre diminue rapidement en descendant vers le mésencéphale ; on en trouve quelques-uns dans toute la hauteur des pédoncules cérébraux, au niveau du locus niger de Sœmmering; les sections horizontales intéressant la partie supérieure de la protubérance montrent une dizaine de petits points rougeâtres, disséminés dans la calotte; plus bas, ils diminuent, et disparaissent rapidement.

Le membre supérieur gauche est disséqué rapidement ; à l'épaule,

au bras, à l'avant-bras et à la main, l'aspect des muscles et nerfs semble parfaitement normal.

L'*étude histologique* a porté sur les points suivants :

Centres nerveux. — Sur les deux *hémisphères cérébraux*, des fragments prélevés en différents points des quatre lobes principaux et des circonvolutions périrolandiques sont traités par les méthodes de Pal, de Marchi, de Nissl, et par l'hématéine-éosine. Après l'ablation des pôles frontaux et occipitaux, la partie moyenne des deux hémisphères est débitée en coupes horizontales, colorées comme précédemment (sauf le Nissl).

Les petits foyers signalés plus haut ont, au centre, un vaisseau tantôt dilaté, gorgé de sang, ou bien ratatiné, sa lumière étant plus ou moins comblée par des leucocytes. — Autour du vaisseau, est une zone claire, mal limitée en dehors par le tissu sain du voisinage, qui apparaît déchiqueté, se fondant insensiblement avec la partie malade. Celle-ci présente un aspect analogue à celui des lacunes cérébrales récentes ; les tissus se colorent mal, d'une façon diffuse, quelques noyaux persistant seuls. Beaucoup de ces petits foyers sont remplis de sang.

Le microscope révèle, dans l'écorce, un certain nombre de petits foyers analogues, invisibles à l'œil nu. Les méninges sont congestionnées par places, avec quelques petites hémorragies sous-pie-mériennes. Presque partout, les cellules sont frappées, à un léger degré, d'atrophie, de chromatolyse ; en beaucoup de points, on trouve des figures analogues à celles que l'on décrit habituellement sous le nom de « neuronophagie ». Nous n'avons pu déceler aucune lésion dégénérative nette, dans les principaux faisceaux blancs, par les méthodes de Pal et de Marchi.

Des fragments des lobes latéraux du *cervelet*, traités par les mêmes méthodes, ne présentent aucune lésion appréciable.

Dans les pédoncules cérébraux et la partie supérieure de la protubérance, les petits foyers ont, pour la plupart, un aspect différent de ceux du cerveau : les uns se présentent comme des cavités irrégulières anfractueuses dont le contenu n'existe plus sur les préparations ; d'autres renferment des corps amylacés et des débris amorphes ; mais dans les anfractuosités des parois, on trouve de nombreuses hématies parfaitement reconnaissables : ces cavités semblent donc résulter d'hémorragies probablement récentes. Un certain nombre de ces cavités, moins volumineuses, en général, que les précédentes et à parois plus régulières, ne contiennent plus de sang, mais seulement quelques corps amylacés : ces cavités sont, en partie, comblées par une trame névroglique plus ou moins dense. Un certain nombre des cellules de la calotte présentent des lésions de chromatolyse, et, peut-être, un peu d'atrophie : la majeure partie des cellules des pédoncules et de la protubérance, en particulier, dans les noyaux moteurs, semblent absolument saines.

Le *bulbe* entier est débité en coupes sériées. Dans la calotte, au voisinage du plancher du IVe ventricule, on trouve un assez grand nombre de lacunes de désintégration périvasculaire et quelques petits foyers hémorragiques, soit en plein bulbe, soit dans les plexus choroïdes et les méninges molles. Toutes ces lésions sont plus intenses et plus nombreuses à la partie supérieure du bulbe ; elles diminuent en descendant. La plupart des lacunes de désintégration renferment une trame névroglique fine, à mailles très serrées ; les vaisseaux qui en occupent le centre ont des parois épaisses : leur adventice renferme quelques cellules rondes.

Les cellules ont un aspect fort variable. La majeure partie paraît, sur les coupes colorées par la méthode de Nissl, absolument intacte ; d'autres présentent des lésions de chromatolyse et d'atrophie, souvent considérables. Ces lésions ne sont pas systématisées ; les cellules malades sont particulièrement nombreuses dans la calotte, les olives, le noyau ambigu droit, mais dans le même champ de microscope, on trouve, à côté de cellules atrophiées, d'autres parfaitement conservées. Il en est ainsi, par exemple, pour les noyaux de la XIIe paire : sur les coupes intéressant la partie supérieure du noyau, les cellules des groupes antérieur et postérieur sont très atrophiées, les autres sans lésion. A la partie inférieure du noyau, les cellules malades sont irrégulièrement disséminées entre les cellules saines, si bien qu'il est impossible de rattacher ces lésions à une cause telle que systématisation nucléaire ou troubles circulatoires.

Dans la *moelle*, les vaisseaux sont simplement congestionnés, sans lacunes ; un certain nombre de cellules présentent de très légères lésions de chromatolyse, les méninges molles sont, par places, un peu épaissies et sclérosées : à plusieurs niveaux, on note une légère sclérose névroglique irrégulièrement répartie sur la périphérie de la moelle et quelques adhérences entre la dure-mère et les méninges molles, à la partie postérieure de la moelle.

Le canal de l'épendyme est, à plusieurs niveaux, rempli et entouré de cellules irrégulièrement disposées. Pas de lésions des cellules nerveuses. On ne trouve dans la moelle, le bulbe, la protubérance, les pédoncules cérébraux, aucune lésion dégénérative appréciable par les méthodes de Pal et de Marchi.

Nerfs et Muscles. — Un fragment du *nerf médian*, pris au milieu du bras, et le *nerf musculo-cutané* gauche, à son entrée dans le biceps, présentent seulement quelques granulations noires insignifiantes, dans la gaine de myéline, par la méthode de Marchi. Ni sclérose, ni multiplication de noyaux.

Des fragments du *biceps brachial gauche*, débités en coupes longitudinales et transversales, sont colorés par l'hématéine-éosine et par le picro-carmin. Sur les coupes transversales, beaucoup de faisceaux sont arrondis : leur centre est clair, la substance contractile y étant rem-

placée par du protoplasma non différencié. Sur les coupes longitudinales, la substance contractile est, en de nombreux points, fragmentée ou détruite. Sur une longueur équivalente de 1 à 5 fois leur diamètre, environ, les faisceaux musculaires apparaissent, en ces endroits, constitués uniquement par du protoplasma non différencié, contenant d'assez nombreux noyaux allongés. Les *muscles* de la langue, étudiés sur des coupes parallèles et perpendiculaires à l'axe de l'organe, ceux du larynx étudiés sur des coupes frontales, ne présentent aucune altération : les gaines de myéline des nerfs de la langue et du larynx ne présentent aucune lésion appréciable par la méthode de Pal et celle de Marchi.

VISCÈRES :

Cœur. — Sur des coupes intéressant toute l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche, le sarcoplasma semble, par places, plus abondant qu'à l'ordinaire : on ne remarque aucune autre lésion.

Foie. — Très légère cirrhose péri-portale (légère sclérose avec quelques noyaux allongés). Congestion assez intense du centre et de la périphérie du lobule, ébauchant l'aspect « noix muscade ». Lésions dégénératives des cellules, surtout dans la partie moyenne du lobule, consistant en état trouble du protoplasma, tuméfaction de certaines cellules dans lesquelles le noyau se colore mal, sans électivité.

Rate. — Les corpuscules de Malpighi sont peu développés : mais on ne relève rien d'anormal (vaisseaux sanguins, cellules de la pulpe splénique et des corpuscules de Malpighi).

Pancréas. — Nombreux petits foyers d'hémorragie interstitielle. Pas de lésion nette, ni dans la glande, ni dans les îlots de Langerhans.

Corps thyroïde. — Vésicules bien développées renfermant une substance d'apparence colloïde, d'aspect normal, et bordées de cellules également saines. Lymphatiques perméables, remplis de la même substance que les vésicules, seulement plus dense.

Surrénales. — Quelques petites hémorragies interstitielles, sans lésion de la glande elle-même.

Hypophyse. — Pas de lésion appréciable. On remarque seulement l'existence de nombreuses petites cellules isodiamétrales, prenant fortement les colorants basiques.

Un *ganglion lymphatique*, pris dans la région cœliaque, présente de nombreux petits foyers hémorragiques dans la substance corticale. Les leucocytes sont moins nombreux qu'à l'état normal, dans toutes les parties du ganglion : en particulier, les follicules ont un aspect clair, dû à ce que les éléments ne sont pas tassés, comme normalement, mais laissent entre eux de nombreux vides, et aussi à la présence de nombreux mononucléaires volumineux.

L'*os hyoïde* renferme une moelle rouge, très congestionnée. Il est difficile d'étudier les éléments, déformés par l'acide chlorhydrique employé pour la décalcification.

Les diverses lésions que nous venons de décrire peuvent donc se résumer ainsi :

1° *Centres nerveux.* — Sur toute la hauteur du névraxe, méningite légère, minime au niveau de la base du crâne, où elle se réduit à quelques adhérences, facilement décollables, entre la dure-mère et les méninges molles du cerveau, de la protubérance et du bulbe, elle est plus étendue et plus intense au niveau des méninges rachidiennes; on constate, en effet, un peu d'épaississement et de sclérose des méninges molles, avec sclérose de la partie superficielle de la moelle ; enfin, en certains points, quelques adhérences entre la dure-mère et les méninges molles, au niveau des cordons postérieurs.

Dans le cerveau, les pédoncules, la protubérance et le bulbe, petits foyers multiples, présentant leur maximum de nombre et d'intensité dans les corps opto-striés et la capsule interne, ainsi que dans le locus niger de Sœmmering. De ces foyers, les uns ont l'apparence de foyers hémorragiques récents ou de lacunes périvasculaires, d'autres sont constitués par des cavités plus régulières, en partie comblées par une trame névroglique plus ou moins dense, et paraissent plus anciens que les précédents.

Enfin, il existe des lésions cellulaires, atrophie, chromatolyse sans pigmentation, et des « figures de neuronophagie » dans l'écorce cérébrale, la protubérance, le bulbe. Ces lésions, diffuses, dans le cerveau, atteignent, surtout dans le mésencéphale, les cellules des noyaux de la calotte ; les noyaux d'origine des nerfs craniens sont beaucoup moins touchés : dans le noyau ambigu et celui de la XIIe paire, un certain nombre de cellules sont altérées, le plus grand nombre étant entièrement respecté.

2° *Nerfs et muscles.* — Les quelques granulations trouvées par le Marchi dans deux nerfs du bras, nous semblent sans aucune importance. Nous avons décrit, dans le biceps brachial, et, à un moindre degré, dans le myocarde, des lésions d'ordre dégénératif, mais les muscles de la langue et des cordes vocales, par lesquels, cependant, avait débuté l'asthénie, ne présentaient rien de semblable. Nous avons

d'ailleurs constaté des lésions analogues dans les muscles provenant de sujets qui n'avaient jamais présenté rien qui ressemblât au syndrome d'Erb.

3° *Viscères.* — Très légère cirrhose et aspect « muscade » du foie : petites hémorragies multiples dans le pancréas, les surrénales, et dans un ganglion lymphatique : congestion des reins. Les corpuscules de Malpighi de la rate sont moins développés que chez un sujet sain de même âge : dans le ganglion lymphatique examiné, le nombre des leucocytes est fortement diminué, avec présence de nombreux grands mononucléaires dans les follicules.

Comparons maintenant nos résultats avec ceux des autopsies antérieures. Sans vouloir reprendre en détail chaque cas, pour ne pas allonger trop ce travail, nous résumerons brièvement l'état actuel de la question. On peut classer comme suit les lésions constatées :

1° *Cas négatifs.* — Aucune lésion des centres nerveux n'a été observée dans les cas de Willks (1870). Oppenheim, Eisenlohr, Strumpell, Hoppe, Jolly, Shaw. En 1903, Mohr[1] a autopsié un sujet atteint de la maladie de Banti (splénomégalie primitive, diathèse hémorragique, ictère, leucémie, cirrhose hépatique), chez lequel, 8 mois avant la mort, apparut le syndrome d'Erb, avec des phases d'excitation cérébrale passagère. L'auteur ne put déceler aucune lésion du système nerveux central.

2° *Lésions musculaires.* — « Des altérations des fibres musculaires de la langue ont été signalées par Sossedoff et Glockner. Déjerine et Thomas ont également observé, au niveau des muscles du larynx et de la langue, de la dégénérescence graisseuse, mais les auteurs font remarquer que ces altérations musculaires sont relativement récentes, et qu'il est vraisemblable que, chez leur malade, le syndrome bulbaire a fait son apparition avant elles » (Guillain, *loc. cit.*, p. 543.)

Plusieurs auteurs ont constaté la présence, dans les interstices musculaires, de nombreuses cellules lymphoïdes.

1. MOHR, *Ber. klin, Wochenschrift*, 1903.

Dans les cas de Weigert-Laquer et de Goldflam (*loc. cit.*, obs. I), il s'agissait vraisemblablement de métastases, dues à une tumeur maligne du thymus, dans le cas de Weigert-Laquer, à un lympho-sarcome probable du poumon, dans celui de Goldflam. Une observation analogue a été publiée, l'an dernier par Hun, Bloomer et Strecker [1].

A l'autopsie d'un homme de 32 ans, dont la maladie avait évolué en deux ans, les auteurs ont constaté un lympho-sarcome du thymus, avec infiltration de cellules lymphoïdes dans les muscles.

Enfin, Link [2] a trouvé, à l'autopsie d'un myasthénique, des amas lymphoïdes intra-musculaires, analogues à ceux observés par Weigert-Laquer et Goldflam, mais avec simple persistance du thymus, sans dégénérescence maligne de cet organe.

Dans ces 4 observations, les centres nerveux ne présentaient aucune lésion.

Weigert avait cru pouvoir conclure que la myasthénie est attribuable à la persistance du thymus. Dans son travail, Goldflam discute cette opinion : dans un certain nombre de cas, la myasthénie a coexisté avec diverses tumeurs; quant aux amas de cellules lymphoïdes dans les muscles, nombreux sont, dit-il, les cas où cette lésion fait défaut. Goldflam lui-même ayant enlevé à un de ses malades un fragment du deltoïde (obs. V) n'a pu y découvrir aucune altération. (Pour ce qui concerne le cas actuel, il suffit de remarquer que les lésions observées dans le biceps et, à un léger degré, dans le myocarde, ne se retrouvent pas dans d'autres muscles, également frappés d'asthénie, tels que ceux de la langue.)

3° Deux auteurs ont constaté des *lésions radiculaires :* Mayer a trouvé les racines de l'hypoglosse et des nerfs spinaux très altérées dans leur trajet intramédullaire, tandis que les cellules motrices correspondantes étaient saines, quelques-unes d'entre elles seulement étant vacuolisées. Plus récemment (1902), Fajersztain a, dans un cas, observé

1. Hun Bloomer et Strecker, *Albany med. journal*, janv. 1904.
2. Link, *Congrès des neurologistes allemands*, Bâle, 1902.

au Marchi la fragmentation de la myéline dans les filets des VIe et XIIe paires, et à un moindre degré dans ceux de la IIIe paire.

4° Dans les *centres nerveux*, on a constaté deux ordres de lésions : des lésions cellulaires et des altérations des vaisseaux sanguins.

Les lésions cellulaires sont variables : Déjerine et Thomas ont noté des altérations limitées de l'écorce cérébrale et l'atrophie des fibres pyramidales dans leur trajet bulbo-protubérantiel, et rapprochent ces altérations de celles qu'on observe dans les paralysies pseudo-bulbaires. Widal et Marinesco ont signalé la chromatolyse des cellules motrices du bulbe et de la moelle cervicale, ainsi que des altérations des nerfs émanés de ces cellules ; enfin, plusieurs auteurs (Kalischer, Higier, Fajersztain, Murri, Ballet, Brissaud) font de l'asthénie bulbaire une modalité de la polio-encéphalite. Goldflam (*loc. cit.*) s'élève contre cette interprétation, qu'il combat par des arguments cliniques : dans la polio-encéphalite, écrit-il, l'épuisement musculaire par les mouvements volontaires ne s'observe qu'à un degré bien moindre que dans l'asthénie bulbaire; le début d'une polio-encéphalite est, en général, aigu, marqué par des symptômes généraux : céphalée, somnolence, démarche titubante, vertiges; les paralysies sont plus permanentes que dans l'asthénie bulbaire ; on trouve des troubles de la sensibilité, des inégalités pupillaires, des parésies de l'accommodation ; les symptômes peuvent être unilatéraux.

Des *altérations vasculaires*, congestion, hémorragies miliaires, dégénérescence hyaline des parois vasculaires ont été signalées par Kalischer, Murri, Eisenlohr, Wernicke, Charcot et Marinesco, etc.

Dans notre cas, il y a, simultanément, des lésions cellulaires et des lésions vasculaires (lacunes, hémorragies). Au premier abord, on serait tenté de rapprocher ces lésions de celles observées dans la polioencéphalite hémorragique de Wernicke, et d'attribuer l'asthénie et l'épuisement à une sorte de « claudication intermittente » des centres nerveux causée par l'insuffisance de la circulation, résultant des lé-

sions vasculaires. Mais outre que la plupart des foyers lacunaires ou hémorragiques semblent récents, ces lésions sont d'une banalité qui leur enlève toute valeur. Nous avons récemment rencontré, dans les corps opto-striés et la capsule interne d'une parkinsonienne, des petits foyers lacunaires et hémorragiques identiques à ceux que nous décrivons dans le cas actuel. Enfin, il convient de remarquer que les lésions vasculaires sont minimes dans la moelle, malgré la parésie permanente des membres. Quant aux lésions cellulaires, nous avons déjà dit que leur topographie ne répond ni à une systématisation nucléaire, ni à un territoire vasculaire.

Ainsi donc, les lésions des centres nerveux dans le cas actuel ne sauraient rendre compte, avec certitude, du syndrome clinique. Mais les résultats de cette autopsie présentent néanmoins quelque intérêt. Tout d'abord, la coexistence d'une légère cirrhose, et de lésions inflammatoires et dégénératives des centres nerveux (méningite chronique, sclérose sous-méningée, accumulation de cellules dans le canal épendymaire, lésions des vaisseaux, un certain nombre de lacunes d'apparence ancienne, enfin, chromatolyse et atrophie de certaines cellules nerveuses), semble. étayer l'hypothèse, généralement admise, de l'origine toxique de l'asthénie bulbaire. Dans notre cas, le trouble de la nutrition ne semble pas dû à quelque altération des glandes à sécrétion interne; nous n'avons constaté aucune anomalie, aucun vice de développement ni des centres nerveux, ni en aucun autre point du corps. Enfin, les modifications du tissu lymphoïde que nous avons signalées dans la rate et dans un ganglion lymphatique, nous paraissent d'une interprétation difficile, l'analyse du sang n'ayant pas été faite chez notre malade : l'étude du sang semble d'ailleurs avoir été, jusqu'ici, complètement négligée, dans les cas d'asthénie bulbaire; c'est là une lacune que nous nous proposons de combler, par des recherches ultérieures.

II

TONOLYSE CELLULAIRE PAR INJECTIONS MASSIVES DE SOLUTIONS DIVERSEMENT CONCENTRÉES

PAR

MM. Ch. ACHARD et G. PAISSEAU

H. de Vries a décrit les modifications morphologiques subies par les cellules végétales lorsqu'on les plonge dans des liquides dont la concentration moléculaire est différente. L'excès de concentration du milieu, réalisé par l'immersion dans des solutions hypertoniques, provoque une rétraction du protoplasma, comparable à celle qui survient sous l'influence de la dessiccation dans les plantes fanées. Le protoplasma se décolle de la membrane d'enveloppe et se rétracte dans l'intérieur de la cellule. Cette modification morphologique, décrite sous le nom de *plasmolyse*, est effacée par l'immersion dans des solutions hypotoniques ou dans l'eau pure, qui rétablit l'aspect normal.

Des phénomènes semblables ont été observés sur des cellules animales. Calugaréanu[1] a décrit dans les cellules du cartilage le décollement du protoplasma sous l'action des solutions hypertoniques et son recollement à la capsule sous l'action de l'eau pure.

D'autres éléments, dépourvus de membrane cellulaire, réagissent d'une façon un peu différente, mais néanmoins très nette, au contact de solutions inégalement concentrées.

1. D. Calugaréanu, Phénomènes de plasmolyse observés dans les cellules cartilagineuses. (*Société de biologie*, 7 mars 1903, p. 315.)

Castaigne et Rathery[1] ont décrit avec soin, dans l'épithélium du tube contourné du rein, la rétraction cellulaire que produit le contact des solutions hypertoniques et le gonflement du protoplasma que provoque, par un effet inverse, celui des solutions hypotoniques. Cet épithélium rénal se prête avec une facilité particulière à l'observation de ce phénomène. Il est formé, en effet, de cellules dont la structure est complexe et dont les diverses parties peuvent être très finement étudiées par le procédé technique de Sauer; de plus, la disposition tubulée de ces cellules permet d'apprécier aisément leurs différences de volume, que traduisent fidèlement les variations de la lumière du tube.

Il convient d'ajouter que les déformations histologiques dues aux changements de la concentration du milieu avaient été observées déjà sur un élément particulier de l'organisme animal, le globule rouge du sang. Depuis longtemps, on savait que les solutions salines diversement concentrées modifiaient la forme des hématies et que les solutions faibles, en particulier, déterminaient une transsudation d'hémoglobine, indice d'une dissolution plus ou moins prononcée des globules. L'*hématolyse* ou *hémolyse* n'est, en somme, qu'un cas particulier de la plasmolyse.

Mais l'hématolyse n'a pas exclusivement pour cause la diminution de la concentration moléculaire du milieu, c'est-à-dire une altération purement physique. Des altérations chimiques de ce milieu, ne modifiant en rien sa concentration, la produisent également : en d'autres termes, il existe une hématolyse toxique, qui peut être étudiée *in vitro*.

Des faits du même genre s'observent, d'ailleurs, pour d'autres éléments anatomiques que les hématies. Les cellules rénales, comme l'ont fait voir MM. Castaigne et Rathery[2], éprouvent au contact des sérums cytotoxiques, dont la con-

1. Castaigne et F. Rathery, Action exercée *in vitro* par les solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal. (*Archives de médecine expérimentale*, septembre 1903, p. 669.)

2. J. Castaigne et F. Rathery, Action nocive exercée *in vitro* sur l'épithélium rénal par les sérums normaux et pathologiques. (*Arch. de méd. expér.*, septembre 1903, p. 678.) — F. Rathery, Le tube contourné du rein. Étude histologique, anatomo-pathologique, expérimentale. (*Thèse* de Paris, 1905.)

centration est pourtant identique à celle du milieu normal, des altérations assez comparables à celles que produisent les solutions hypotoniques. Un grand nombre de substances toxiques, agissant aussi hors de l'organisme, altèrent ces cellules : le cantharidate de soude, les toxines microbiennes, certains réactifs employés comme fixateurs. De même l'urée, comme l'un de nous l'a observé avec M. Lœper[1], alors même qu'elle agit en solution isotonique avec le sérum normal, altère les éléments anatomiques, notamment les cellules de la moelle osseuse, tandis que d'autres substances, agissant au même degré de concentration et dans le même temps, les laissent à peu près intactes.

Aussi avons-nous proposé de distinguer d'après leur cause ces diverses altérations cytolytiques, en appelant *tonolyse* les effets des variations de la tension osmotique, et *toxolyse* ceux que déterminent, indépendamment de tout changement osmotique, les substances toxiques.

La tonolyse ne s'observe pas seulement lorsqu'on fait agir *in vitro* des solutions diversement concentrées sur les cellules. On la constate aussi lorsqu'on injecte, chez l'animal vivant, dans l'appareil circulatoire, une forte quantité de ces solutions et qu'on fixe les tissus immédiatement après la mort au moyen d'un réactif approprié[2].

C'est ce que montrent les expériences suivantes, dans lesquelles nous avons injecté dans les veines de lapins des solutions hypertoniques et hypotoniques de chlorure de sodium, de sulfate de soude, de glycose, d'urée et des mélanges de chlorure de sodium, de lactose et d'urée. L'injection était faite à dose massive jusqu'à ce que l'animal succombât.

Des fragments de reins aussitôt prélevés étaient fixés par le procédé de Sauer, ainsi que des fragments d'intestin dans deux expériences. Des fragments de foie et de cerveau étaient fixés par le liquide de Flemming pour le premier de ces organes et par la méthode de Nissl pour le second.

1. Ch. Achard et M. Lœper, Résistance cellulaire aux solutions isotoniques de diverses substances. (*Société de biologie*. 26 mars 1904, p. 556.)

2. Ch. Achard et G. Paisseau, Altérations cellulaires produites par les grandes injections de solutions hypotoniques et hypertoniques. (*Société de biologie*, 26 mars 1904, p. 558.)

TABLEAU DES EXPÉRIENCES

EXPÉR.	SOLUTIONS INJECTÉES			SÉRUM	URINE
I.	Chlorure de sodium.	Δ = — 0°,23	950 cc.	Δ = — 0°,51	
II.	— .	0°,32	800	0°,40	
III.	— .	1°,40	400		
IV.	— .	1°,59	690	0°,98	1°,14
V.	— .	1°,50	1 005	1°,16	1°,14
VI.	Sulfate de soude. .	Δ = — 0°,18	730 cc.	Δ = — 0°,46	0°,50
VII.	— . .	0°,21	960	0°,44	1°,60
VIII.	— . .	1°,20	330	0°,82	0°,82
IX.	— . .	1°,23	270	0°,86	0°,74
X.	Glycose	Δ = — 0°,24	700 cc.	Δ = — 0°,48	
XI.	—	1°,50	545	0°,92	0°,80
XII.	—	1°,54	900	1°,01	0°,99
XIII.	—	1°,39	600	0°,83	0°,80
XIV.	Urée.	Δ = — 0°,22	455 cc.	Δ = — 0°,41	2°,82
XV.	—	1°,43	280	0°,88	1°,88
XVI.	NaCl, urée, lactose.	Δ = — 0°,24	350 cc.	Δ = —	0°,46
XVII.	— .	1°,48	475	0°,90	0°,92

EXAMEN HISTOLOGIQUE DU REIN

Solution hypotonique de chlorure de sodium. (Exp. I, fig. 1.)

A un faible grossissement, la plupart des tubes contournés apparaissent sous forme de tubes pleins dont la lumière centrale est dessinée par une ligne rouge, d'épaisseur variable, plus ou moins sinueuse, figurant des plis et des étoiles. Cette ligne est formée par la bordure en brosse des cellules tubulaires venues au contact les unes des autres.

A un fort grossissement, on voit que la bordure en brosse est généralement bien conservée; elle est seulement un peu moins épaisse et sa striation a perdu de sa belle netteté.

La portion basale des cellules tubulaires n'est pas sensiblement modifiée; les bâtonnets ont conservé leur disposition régulière; par contre, la partie centrale supra-nucléaire offre des altérations notables : les granulations sont raréfiées, mal ordonnées; dans quelques tubes même elles ont complètement disparu, et cette portion de la cellule forme alors un espace clair, dépourvu de protoplasma; quelquefois aussi, la portion supra-nucléaire forme un prolongement saillant dans la cavité du tube. Ces modifications s'observent à des degrés très variables; quelques cellules ont même gardé un aspect normal.

Ces altérations ne frappent pas, d'ordinaire, les cellules isolément au milieu d'éléments normaux; leur topographie est, au contraire,

tubulaire et toutes les cellules d'un même tube sont atteintes ensemble.

Les canaux d'excrétion ne présentent pas d'altérations appréciables.

Les glomérules sont peu visibles. Leur peloton vasculaire forme un lacis ténu, et il est probable qu'un grand nombre se sont détachés des coupes.

Le tissu conjonctif intertubulaire ne se distingue presque pas; les tubes sont en général assez écartés les uns des autres; et l'on aperçoit seulement quelques filaments fibrillaires extrêmement fins qui les relient.

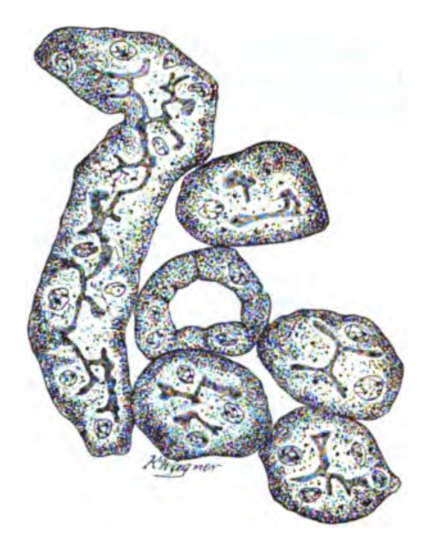


Fig. 1. — Coupe du rein après une injection hypotonique de chlorure de sodium. On constate dans les tubes contournés la disparition de la lumière centrale, remplacée par la ligne festonnée et étoilée qui forme la bordure en brosse des cellules accolées.

Solution hypertonique de chlorure de sodium.
(Exp. IV, fig. 2.)

Les tubes contournés présentent une lumière largement béante. Les bords de cette lumière sont le plus souvent très régulièrement circulaires; quelquefois seulement ils sont légèrement sinueux. Les cellules tubulaires sont nettement diminuées dans leur hauteur qui n'est plus guère que celle du noyau.



Fig. 2. — Coupe du rein après une injection hypertonique de chlorure de sodium. Les tubes contournés sont largement béants. Les cellules sont très diminuées de hauteur. La bordure en brosse est très nettement striée.

La striation et les granulations sont normales; l'aspect des cellules est régulièrement homogène; la bordure en brosse, parfaitement conservée, est épaisse et très nettement striée.

Les glomérules sont bien conservés et forment un peloton compact.

Le tissu conjonctif intertubulaire est peu apparent, mais on y reconnaît pourtant quelques fibrilles et des noyaux cellulaires. D'ailleurs, les tubes sont généralement accolés les uns aux autres et ne laissent entre eux que des espaces restreints.

Solution hypotonique de sulfate de soude. (Exp. VI, fig. 3.)

On retrouve nettement l'augmentation de volume des cellules tubulaires et l'accolement de la bordure en brosse. Dans un grand nombre de tubes, les granulations sont clairsemées au centre des cellules, ou



Fig. 3. — Coupe du rein après injection hypotonique de sulfate de soude. Les cellules des tubes contournés sont tuméfiées. La bordure en brosse est accolée et la lumière des tubes est effacée. Un certain nombre de cellules sont vides de leur protoplasma et transformées en partie ou en totalité en boules claires.

même elles ont disparu, de sorte que la cellule apparaît gonflée, vidée de son protoplasma, et réduite à une boule claire, munie d'un noyau basal.

Certains tubes paraissent intacts.

Dans un cas, il ne semble pas y avoir d'altérations des cellules tubulaires (exp. VII).

Solution hypertonique de sulfate de soude. (Exp. VIII, fig. 4.)

Les cellules tubulaires sont très rétractées (c'est le maximum de rétraction que nous ayons observé). Le revêtement des tubes est constitué par une assise cellulaire dont l'ensemble forme un cylindre très régulier, sans sinuosités, offrant une lumière largement béante. La hauteur des cellules est réduite à celle des noyaux qui sont eux-mêmes diminués de volume. Le contenu cellulaire est homogène et foncé. La bordure en brosse est très bien conservée, épaisse, et sa hauteur es

devenue à peu près égale à celle des cellules elles-mêmes. La lumière des

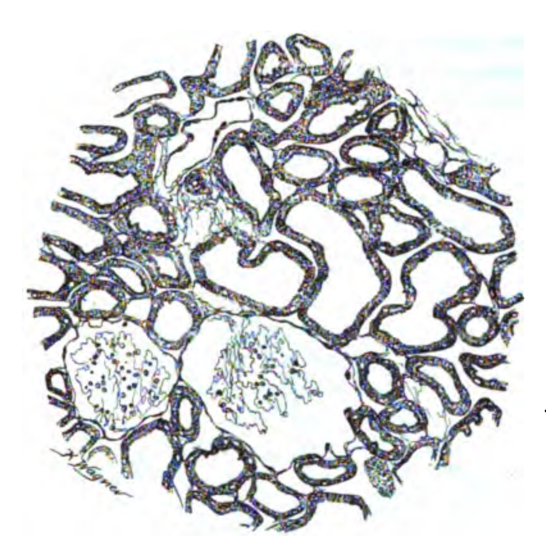


Fig. 4. — Coupe du rein après injection hypertonique de sulfate de soude. On voit à un très haut degré l'augmentation de la lumière du tube et la rétraction des cellules. La bordure en brosse est bien conservée.

tubes ne renferme aucun produit d'exsudation ou d'expulsion cellulaire.

Il s'agit là d'un animal ayant présenté une diurèse notable. Chez un autre n'ayant presque pas uriné, la rétraction cellulaire est moindre exp. IX).

Solutions de glycose.
(Exp. X, XI, XII, XIII.)

L'aspect des préparations est tout à fait comparable à celui des pièces provenant des expériences précédentes.



Fig. 5. — Coupe du rein après injection hypotonique d'urée. Les cellules des tubes contournés sont gonflées et partiellement vides.

Solution hypotonique d'urée.
(Exp. XIV, fig. 5.)

Les cellules des tubes contournés présentent un gonflement bien marqué. La bordure en

brosse disparaît complètement en plusieurs points. Dans beaucoup de tubes, les cellules sont claires, quelquefois entièrement vidées de leur protoplasma; un grand nombre semblent éclatées.

Les glomérules présentent un aspect à peu près normal.

Le tissu conjonctif intertubulaire ne paraît pas distendu.

Solution hypertonique d'urée. (Exp. XV, fig. 6.)

Les cellules des tubes contournés sont très altérées; elles ont perdu leur contenu, les granulations en sont dispersées, le protoplasma est fragmenté et les cellules sont éclatées. Les tubes sont entièrement



Fig. 6. — Coupe du rein après injection hypertonique d'urée. Les cellules des tubes contournés sont confondues. La bordure en brosse a en partie disparu.

remplis de débris cellulaires et la bordure en brosse a souvent complètement disparu.

Il est à remarquer que la différence, si nette avec d'autres substances, entre les solutions hypotoniques et hypertoniques ne se retrouve pas ici avec l'urée. Les tubes semblent seulement un peu plus tassés les uns contre les autres par l'action de la solution hypertonique.

Solution hypotonique de chlorure de sodium, de lactose et d'urée. (Exp. XVI.)

Les lésions sont très marquées dans la plupart des tubes. La lumière centrale n'existe plus, on ne distingue plus ni bordure en brosse ni contenu cellulaire. Chaque tube ne forme plus qu'une masse protoplasmique, d'aspect déchiqueté, parsemée de noyaux et plus condensée à sa périphérie.

Les glomérules sont un peu estompés.

Solution hypertonique de chlorure de sodium, de lactose et d'urée. (Exp. XVII.)

Il existe des hémorragies intra-glomérulaires, entre les mailles des capillaires formant le peloton.

Dans les tubes contournés, la hauteur des cellules est très diminuée et le protoplasma dépasse à peine le noyau. La bordure en brosse est généralement conservée.

Dans quelques tubes, le protoplasma est encore homogène et les granulations ont conservé leur régularité. Mais dans la plupart, le contenu cellulaire est irrégulièrement vacuolaire, comme déchiqueté ; les granulations ont disparu.

Ces lésions se trouvent à des degrés variables ; dans quelques tubes on ne voit plus, entre la bordure en brosse et la paroi propre du tube, que des débris protoplasmiques, surtout abondants dans la portion basale des cellules.

La lumière des tubes renferme des exsudats protoplasmiques parsemés de nombreux noyaux.

La formation de ces exsudats peut être suivie en quelques points des préparations. On voit la bordure en brosse s'interrompre brusquement pour donner passage à un pédicule protoplasmique plus ou moins mince, qui se renfle en forme de ballon dans la lumière du tube. On peut suivre tous les stades de cette expulsion. La masse expulsée renferme souvent un noyau, et il est visible que le premier stade de l'expulsion du noyau est représenté par le phénomène de la cytolyse périnucléaire, décrite par Castaigne et Rathery, et qui n'est elle-même, d'après ces auteurs, que le premier stade de la cytolyse protoplasmique de la cellule.

Cette cytolyse périnucléaire s'observe très nettement dans les tubes où le protoplasma est resté homogène : le noyau est alors entouré d'un halo ou d'un cercle tout à fait clair.

A un stade plus avancé, le noyau et son auréole claire se déplacent et se rapprochent de la lumière du tube, en soulevant la bordure en brosse. Puis la bordure en brosse disparaît et le noyau se trouve expulsé, entouré d'exsudat protoplasmique clair, à peine coloré. Tous ces stades successifs peuvent s'observer côte à côte dans un même tube.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'INTESTIN

Solution hypotonique de chlorure de sodium. (Exp. II.)

L'épithélium a conservé sa forme et ses dimensions normales; le plateau strié n'est pas modifié ; mais la couche cellulaire a perdu son aspect homogène, interrompu seulement de place en place par les cellules caliciformes ; elle a pris une apparence claire et est comme percée à jour et dentelée. Le plus souvent, il s'agit de zones claires

entourant le noyau de préférence ; rarement la cellule est complètement claire ou son protoplasma prend un aspect réticulé à larges mailles.

Solution hypertonique de chlorure de sodium. (Exp. III.)

La couche épithéliale a, dans son ensemble, un aspect plus homogène et plus dense que normalement. Le revêtement cellulaire paraît diminué de hauteur. Mais cette apparence pouvant être due à l'obliquité des coupes, il est assez difficile de se prononcer sur sa signification réelle.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'ÉCORCE DU CERVEAU

Solution hypotonique de chlorure de sodium. (Exp. I, fig. 7.)

Les cellules présentent des altérations très nettes à des degrés différents :

a) Irrégularité du contour cellulaire ;

b) Vacuolisation des cellules, qui prennent une forme arrondie, avec production d'une grande vacuole périphérique ou de plusieurs vacuoles irrégulières, séparées par des travées protoplasmiques allant du noyau à la périphérie ;

c) Aspect complètement clair des cellules et refoulement du protoplasma à la périphérie, soit sous forme de cercle, le noyau restant central, soit en un seul point de la périphérie, le noyau pouvant rester central ou suivre le protoplasma.

Fig. 7. — Cellules de l'écorce cérébrale après une injection hypotonique de chlorure de sodium.

Beaucoup de cellules présentent une déformation « en ballon » : le protoplasma et le noyau sont refoulés à une extrémité, au niveau de l'émergence d'un prolongement ; le corps de la cellule est clair et a perdu sa forme triangulaire, il est devenu gonflé et arrondi. Dans beaucoup de cellules, le nucléole est la seule partie visible du noyau.

Solution hypertonique de chlorure de sodium. (Exp. IV, fig. 8.)

Fig. 8. — Cellules de l'écorce cérébrale après une injection hypertonique de chlorure de sodium.

Les contours cellulaires sont en général conservés et les prolongements bien visibles. Le noyau est entouré d'une zone claire, annulaire et en croissant, nettement séparée du protoplasma. Les noyaux sont nets et bien colorés.

Solutions de sulfate de soude. (Exp. VI et VIII.)

Altérations du même ordre avec la solution hypotonique, mais moins accentuées.

Pas d'altérations notables avec la solution hypertonique.

Solutions de glycose. (Exp. X, XI, XII et XIII.)

Altérations assez nettes avec la solution hypotonique.

Avec la solution hypertonique, la zone claire périnucléaire est assez nette sur un certain nombre de cellules.

Solutions d'urée. (Exp. XIV et XV.)

Pas de lésions appréciables.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DU FOIE

Solution hypotonique de chlorure de sodium. (Exp. I.)

Les contours cellulaires sont un peu moins nets qu'à l'état normal, néanmoins les lignes de contact sont encore visibles entre deux cellules.

Le protoplasma est finement granuleux. Souvent il est plus dense à la périphérie de la cellule qui se teinte fortement en rose par l'éosine, tandis que le centre est plus clair.

Les noyaux sont volumineux et clairs.

D'une façon générale, les préparations manquent de netteté, et sur une pièce, on voit même, répandue dans les espaces intercellulaires, une substance amorphe qui donne un aspect laqué à la coupe.

Solution hypertonique de chlorure de sodium. (Exp. IV.)

Les contours cellulaires sont bien tranchés.

Le protoplasma est très granuleux; les granulations sont quelquefois plus clairsemées dans la région périnucléaire qu'à la périphérie de la cellule.

Les noyaux sont normaux et clairs.

Dans une autre expérience, les cellules renferment de grosses granulations fortement teintées, mais elles ont subi, en même temps, par endroits, une vacuolisation très marquée. L'ensemble formé par plusieurs cellules voisines ainsi vacuolisées, constitue une masse granuleuse, sillonnée de grandes travées protoplasmiques et creusée d'espaces clairs; il en résulte une apparence spongieuse, et il est impossible de retrouver les limites cellulaires dans les travées protoplasmiques. Sur les coupes fines, les travées montrent un réseau avec de petits espaces clairs qui offre un aspect finement dentelé. Quelques cellules sont réduites à leur noyau et à un vestige de protoplasma représenté seulement par quelques rares granulations. Les noyaux sont homogènes et plus foncés que dans les pièces de l'autre expérience.

Solution hypotonique de sulfate de soude. (Exp. VI.)

Les altérations présentent les mêmes caractères qu'avec le chlorure. Les contours cellulaires sont mal dessinés, le protoplasma est homogène ; par place il est troué de vacuoles.

Solution hypertonique de sulfate de soude. (Exp. VIII.)

On voit de nombreuses zones de cellules à protoplasma extrêmement réticulé donnant à la préparation un aspect clair, percé à jour.

Solution hypotonique de glycose. (Exp. X.)

Les cellules, en général bien limitées, sont granuleuses. Quelques-unes sont complètement vides et claires.

Dans une autre expérience, les limites cellulaires sont plus confuses, l'aspect homogène, quelques cellules sont claires avec réticulum protoplasmique à mailles vides.

Solution hypertonique de glycose. (Exp. XI, XII et XIII.)

L'aspect général est plus clair ; dans certaines zones, les cellules sont accolées et tendent à prendre une forme ronde ou ovalaire. Un grand nombre de cellules ne renferment que leur noyau et de rares granulations. C'est dans ces expériences avec le glycose que cet état est le plus marqué.

Solution hypotonique d'urée. (Exp. XIV, fig. 9.)

L'aspect général est trouble ; les limites cellulaires sont mal dessinées. La préparation est infiltrée par des gouttelettes laquées, homogènes, fortement teintes par l'éosine, répandues en grand nombre dans les interstices des travées cellulaires.

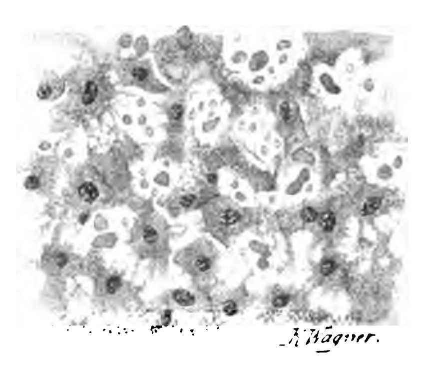


Fig. 9. — Coupe du foie après une injection hypotonique d'urée. Infiltration de gouttes laquées dans les interstices des travées cellulaires très déformées.

Solution hypertonique d'urée. (Exp. XV, fig. 10.)

L'aspect général est trouble. Par place on voit des cellules très vacuolisées et comme déchiquetées.

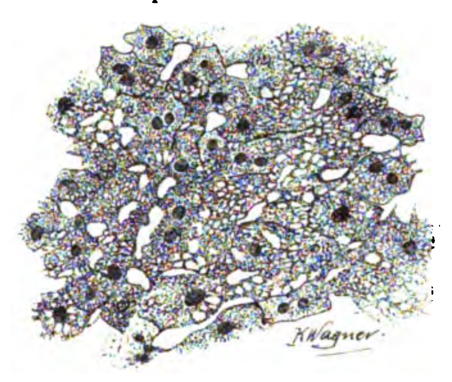


FIG. 10. — Coupe du foie après une injection hypertonique d'urée. Vacuolisation des cellules.

Il résulte, en somme, de ces examens que les injections hypotoniques et hypertoniques déterminent dans le rein des altérations qui sont à la fois très nettes et très distinctes les unes des autres. Dans le cerveau, ces altérations sont moins bien caractérisées. Dans le foie, elles sont très prononcées, mais se distinguent mal les unes des autres.

Il y a lieu de remarquer à ce propos que les injections massives de tels liquides, outre leurs effets directs sur les cellules, déterminent dans les divers organes des actions physiques qui ne sont pas absolument les mêmes.

Le foie, d'après les expériences de circulation artificielle faites par Demoor [1], se gonfle sous l'influence des solutions hypotoniques. Or, ces variations brusques de volume, en cas d'injection massive dans un organe qui est une véritable éponge sanguine, produisent sans doute des effets mécaniques capables de disloquer les cellules hépatiques avec d'autant plus de facilité que ces cellules sont tassées les unes contre les autres. On sait du reste que, dans le foie plus que dans la plupart des autres organes, les modifications pathologiques de la circulation, chez les cardiaques, donnent lieu à

1. DEMOOR, *Académie royale de médecine de Belgique*, 26 novembre 1904.

des changements dans la forme et la dimension des cellules.

Pour le cerveau, organe moins vasculaire et renfermé dans la boîte cranienne inextensible, les changements de volume ne peuvent être aussi considérables.

Pour le rein, les canalicules urinaires sont une voie d'échappement pour les liquides et leur lumière permet aux cellules qui les tapissent de changer de volume sans dislocation [1].

Enfin, dans l'intestin, les cellules ont encore plus de jeu pour subir des modifications de forme ; mais l'obliquité des coupes et la présence de nombreuses cellules caliciformes rendent difficile l'estimation exacte de leurs dimensions ; de plus, l'indication tirée de la lumière plus ou moins large des conduits muqueux fait ici défaut. C'est donc le tube contourné du rein qui est, en somme, l'objet d'étude le plus favorable pour ce genre de recherches.

Une autre remarque importante, qui ressort de nos expériences, est relative à l'action de l'urée. Les injections d'urée pure ont provoqué dans le rein des altérations très accentuées, mais qui n'ont pas présenté le même type que celles obtenues avec d'autres substances et qui n'offrent guère de différence suivant que la solution injectée est hypotonique ou hypertonique. C'est qu'il s'agit là d'altérations toxiques, de toxolyse et non de tonolyse.

Si l'on cherche à pénétrer le mécanisme de la tonolyse des cellules rénales dans nos expériences, on est amené à envisager deux éventualités. La cellule tubulaire étant en contact par un de ses pôles avec l'urine et par l'autre avec le milieu intérieur, on peut se demander si c'est l'urine ou le sang dont la concentration anormale leur fait subir des modifications morphologiques.

Il nous semble que la question peut être aisément tranchée. Dans l'état physiologique, l'urine présente une concentration très variable et le sang une concentration fixe. Il y

1. Il paraît vraisemblable que dans les expériences faites avec les solutions hypertoniques, l'abondance de la diurèse contribue à dilater la lumière des tubes et par suite à diminuer la hauteur des cellules. Réciproquement aussi, la rétraction de l'épithélium et la béance des tubes sous l'influence de l'injection hypertonique facilite sans doute la diurèse, tandis que la tuméfaction cellulaire et le rétrécissement des tubes sous l'influence de l'injection hypotonique peut contribuer à produire l'oligurie.

a donc lieu de penser, de prime abord, que les changements de concentration de l'urine restent sans effet sur les cellules tubulaires et que la bordure en brosse protège probablement ces éléments d'une façon suffisante. Cette manière de voir se trouve confirmée par nos recherches : il suffit, en effet, de comparer la concentration des urines et celle du sang chez les lapins normaux et dans nos expériences [1].

Lapins normaux.

Urine de 24 heures.	Δ = — 1°,75
	— 1°,32
	— 1°,66
	— 1°,08
	— 2°,10
Sérum sanguin.	Δ = — 0°,68
	— 0°,70

Lapins injectés de solutions hypertoniques.

IV.	Urine. .	Δ = — 1°,14	Sérum sanguin . .	Δ = — 0°,98
V.		— 1°,14		— 1°,16
IX.		— 0°,71		— 0°,86
VIII.		— 0°,82		— 0°,82
XI.		— 0°,80		— 0°,92
XVII.		— 0°,92		— 0°,90

Lapins injectés de solutions hypotoniques.

I.			Sérum sanguin . .	Δ = — 0°,51
VI.	Urine. .	Δ = — 0°,50		— 0°,46
X.				— 0°,48

Ainsi, chez les lapins normaux, la concentration de l'urine est habituellement supérieure au degré cryoscopique de — 1° et ne dépasse guère — 2°. Or, dans les expériences faites avec les solutions hypertoniques, cette concentration est restée précisément comprise entre ces limites ou même est descendue au-dessous. Ce n'est donc pas à une concentration excessive de l'urine que peuvent être attribuées les altérations d'hypertonie, puisque nous les avons trouvées

1. Ne figurent pas dans le tableau suivant l'expérience dans laquelle les altérations de l'épithélium rénal n'existaient pas, ni les expériences faites avec l'urée pure, dans lesquelles les altérations n'étaient pas dues à la tonolyse.

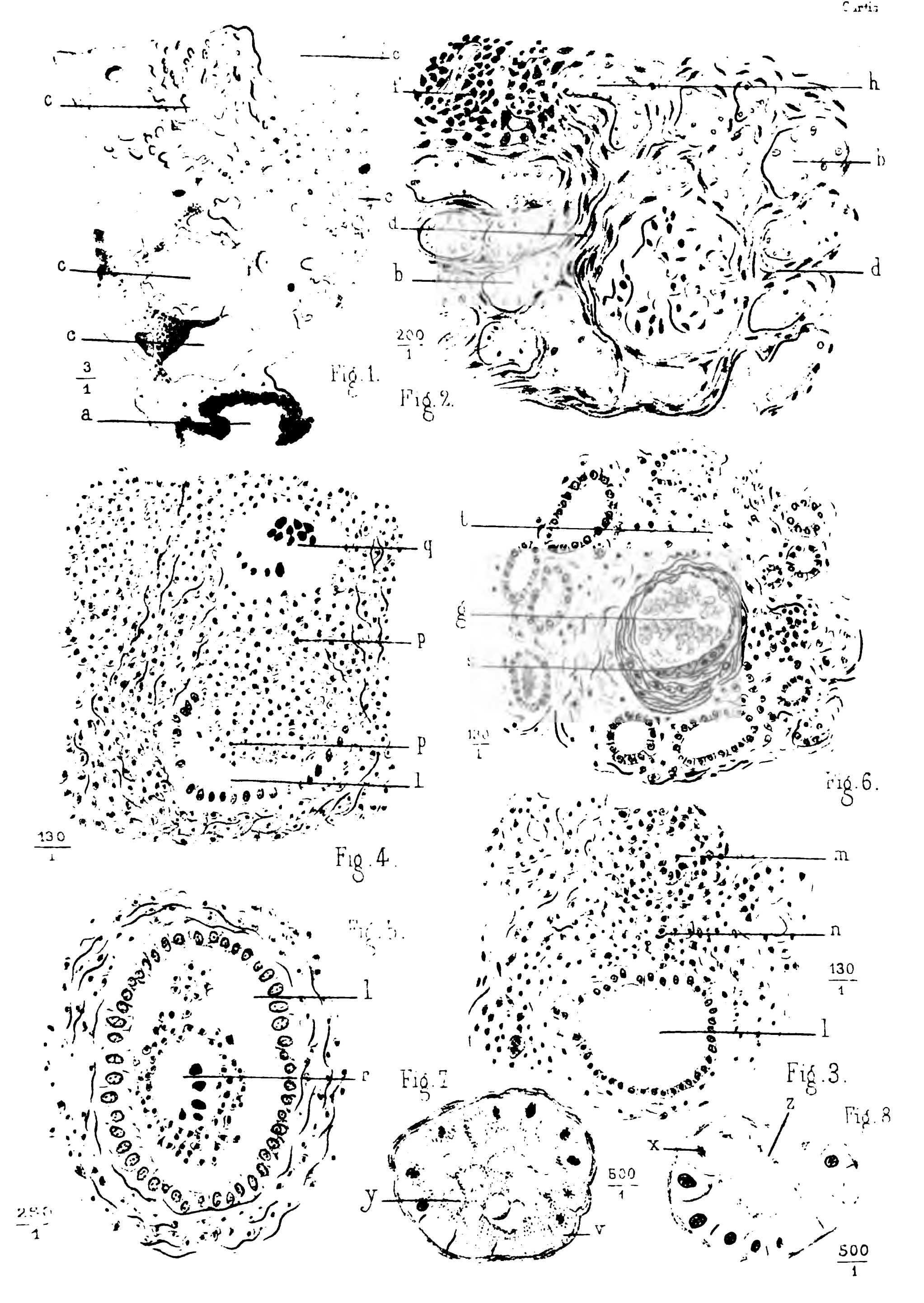
alors même que l'urine s'écoulait avec une concentration normale ou diminuée.

D'autre part, nos expériences montrent que, dans le cas de lésions d'hypertonie, la concentration du sérum a toujours dépassé la normale, de même que les altérations d'hypotonie ont toujours coïncidé avec une diminution assez marquée de la concentration normale du sérum. On peut donc conclure que c'est aux modifications du milieu sanguin, plutôt qu'à celles de l'urine, que sont dues les altérations cellulaires du rein.

Un autre argument à l'appui de cette manière de voir peut être tiré de ce qu'on observe pour l'intestin. C'est par la voie sanguine que se fait sentir, pour l'épithélium de ce conduit, l'action de la tonolyse. En effet, nous avons introduit dans des anses intestinales, entre deux ligatures, des solutions salines hypotoniques et hypertoniques et, après un contact de 10 à 20 minutes, nous avons fixé des fragments de leurs parois par la méthode de Sauer : or nous avons pu ainsi nous assurer que ces solutions, agissant seulement par la surface libre de la muqueuse, comme dans les conditions physiologiques, et n'atteignant les cellules que par leur plateau strié, ne déterminaient aucune modification appréciable de tonolyse [1]. Au contraire, les modifications existaient après les injections massives dans les veines.

Ainsi, le plateau strié de l'épithélium intestinal et la bordure en brosse des tubes contournés du rein, qui présentent des analogies morphologiques, paraissent être les organes grâce auxquels ces cellules résistent aux changements de la pression osmotique. Leur présence sur des éléments délicats, qui remplissent d'importantes fonctions sécrétoires, laisse supposer qu'ils jouent à leur égard un rôle de protection et qu'ils les défendent contre l'action offensive que peut exercer sur eux le contact perpétuel avec des liquides dont la concentration moléculaire et la composition chimique sont sujettes à de continuelles variations.

1. MM. Nobécourt et Vitry, qui ont étudié chez le lapin les modifications des solutions chlorurées sodiques dans l'intestin (*Soc. de Biol.*, 16 avril 1904), nous ont dit n'avoir pas constaté non plus d'altérations de l'épithélium.



V Roussel, lith
Imp L. Lafontaine

III

ÉTUDE SUR UNE FORME PARTICULIÈRE DE TUBERCULOSE PRIMITIVE DU REIN

LE REIN POLYKYSTIQUE TUBERCULEUX

PAR

F. CURTIS et **V. CARLIER**

Professeur d'anatomie pathologique à l'Université de Lille.

Professeur de pathologie externe, Chargé du Service des voies urinaires à l'Université de Lille.

(PLANCHE IX)

La forme anatomique particulière de tuberculose rénale que nous décrivons dans la présente étude ne paraît pas avoir été signalée jusqu'ici par les auteurs. On rencontre bien dans les mémoires spéciaux, et dans les comptes rendus des Sociétés savantes, des indications relatives aux transformations kystiques du rein au cours de la tuberculose, mais la plupart de ces altérations, décrites parfois sous le nom de reins kystiques tuberculeux, n'ont rien de commun avec celles que nous avons observées. Elles sont destructives et toujours d'origines caverneuses, alors que, dans notre cas, il s'agit de productions kystiques véritables associées à de la tuberculose. Pour mieux mettre en évidence ce fait, il nous suffira de rappeler brièvement les quelques exemples très rares, d'ailleurs, de reins kystiques ou polykystiques tuberculeux que nous avons pu recueillir au cours de nos investigations bibliographiques[1].

1. Nous n'avons trouvé dans la littérature étrangère aucun document relatif à notre cas.

Dans les *Bulletins de la Société anatomique*, Klippel[1] en 1893, relate une observation classée sous le titre de rein tuberculeux kystique.

Si toutefois l'on se rapporte au texte, on constate qu'il s'agit dans ce cas d'un vieux rein caséo-caverneux devenu kystique par élimination totale de sa matière caséeuse et transformation de cavernes en poches fibreuses à minces parois. C'est d'ailleurs l'interprétation que l'auteur lui-même donne des lésions, qu'il décrit avec beaucoup d'exactitude. En 1901, Jean Petit et Lorenzo[2] communiquent une nouvelle observation intitulée : « Tuberculose kystique du rein, sans pyonéphrose. » Ce cas est encore un exemple de transformation kystique par évacuation du contenu ramolli de cavernes. C'est, pour ainsi dire, la même lésion que celle décrite par Klippel, mais à un stade moins avancé; les cavernes renferment encore ici des masses de matière caséeuse à l'état de bouillie, en voie d'élimination.

Tuffier[3], dans son excellent Mémoire sur la tuberculose rénale, signale le premier l'hydronéphrose tuberculeuse, à liquide clair, sans complication de pyonéphrose. On conçoit qu'une altération de ce genre puisse transformer le rein en une véritable poche liquide, soit en atrophiant l'écorce par compression, soit en se combinant à des lésions ulcéreuses des pyramides, comme dans le cas de Repin. Mais toutes ces modifications n'auraient encore rien de commun avec celles que nous avons observées et qui consistent en une transformation kystique vraie du parenchyme rénal envahi simultanément par des tubercules.

Il ne s'agit donc, dans notre cas, ni d'un vieux rein caséo-caverneux devenu kystique par évacuation de son contenu, ni d'une distention hydronéphrotique simple, ou compliquée de nécroses destructives, mais bien d'un rein frappé d'une véritable néphrite interstitielle kystique, associée à de la tuberculose. Ces deux processus pathologiques sont dans notre rein si intimement mêlés l'un à l'autre que le

1. Klippel, *Bulletin de la Sociéte anatomique*, Paris, 1893.
2. Jean Petit et Lorenzo, *Société anatomique*, Paris, 1901, p. 616.
. Tuffier, *Archives générales de médecine*, 1892.

problème de leur dépendance réciproque se pose de lui-même, et s'il est difficile de le résoudre par de simples vérifications anatomiques, il n'est pas impossible, croyons-nous, de l'élucider en soutenant nos constatations histologiques par les faits expérimentaux connus.

OBSERVATION CLINIQUE[1]

Antécédents. — Émile L..., 27 ans, entre fin janvier 1903 à la maison de santé. Fils de parents actuellement très âgés et très bien portants, il a eu cinq frères et sœurs, qui sont tous morts en bas âge; un seul serait mort de méningite, les autres ont succombé à des affections gastro-intestinales. Le malade n'a jamais eu une robuste santé; il a fait une scarlatine à 9 ans; les oreillons à 20 ans; jamais il n'a toussé. Lorsqu'il passa au conseil de revision, il fut déclaré bon pour le service militaire. C'est de cette époque, ou à peu près, que datent les premiers troubles urinaires qu'il éprouva.

Tout au début, il y eut seulement de la fréquence aussi bien diurne que nocturne, mais bientôt la douleur se manifesta, elle ne devait plus disparaître pendant les sept années que dura la maladie. Ce ne fut d'abord qu'une légère cuisson qui accompagnait les mictions, la cuisson siégeait à l'extrémité du gland, et plus encore au périnée, et là elle siégeait manifestement du côté gauche tout contre le pli génito-crural dans tout l'espace compris entre les bourses et l'anus, avec maximum au voisinage de l'anus. Le malade était dans cet état lorsqu'il entra au régiment. Les fatigues du service militaire ne tardèrent pas à exagérer la fréquence des mictions et les douleurs. L... devait à chaque instant demander à quitter le peloton d'exercice pour satisfaire ses besoins, et il s'en plaignit au médecin qui décida son entrée à l'hôpital militaire. Comme ses urines étaient déjà troubles, on porta le diagnostic de cystite chronique. Pendant assez longtemps, L... fut soumis dès lors à une médication locale active qui ne fit qu'aggraver les douleurs, de sorte qu'après 14 mois de séjour au régiment, il obtint une réforme temporaire avec un congé d'un an. Ce repos n'améliora pas l'état du malade, qui, son congé terminé, dut rejoindre son régiment. Il se plaignait toujours des mêmes douleurs qu'autrefois; aussi fut-il autorisé à faire son service dans les bureaux pendant les 6 mois qu'il devait encore passer sous les drapeaux.

Après sa libération du service militaire, l'état de L... persiste en s'aggravant chaque année. Les douleurs, qui, primitivement, n'apparaissaient que lors des mictions, étaient devenues permanentes, tou-

1. Communiquée par M. le professeur Carlier.

jours aux endroits signalés plus haut. Elles avaient en outre des paroxysmes, véritables crises qui survenaient trois ou quatre fois dans les 24 heures, surtout la nuit, et dont la durée atteignait souvent 2 et même 3 heures. Tous ces symptômes s'accentuèrent d'année en année, au point que, pendant les 3 mois qui précédèrent son entrée à la maison de santé, le malade ne dormait plus. Le décubitus dorsal était devenu intolérable, à cause des vives douleurs au périnée; celles-ci étaient moins aiguës lorsque le malade était assis ou couché sur le ventre. C'est à ce moment que le Dr Huyghe, de Dunkerque, m'adressa le malade.

État à l'entrée. Janvier 1903. — L'état général est assez bon, bien que le malade dise avoir maigri depuis quelque temps. Les mictions sont extrêmement fréquentes, la nuit comme le jour, toutes les demi-heures environ, mais lors des crises, c'est toutes les 4 à 5 minutes que L... doit uriner, et cela aussi bien la nuit que le jour. Les mictions sont très douloureuses, toujours surtout au niveau du gland et au périnée, mais tandis que la douleur du gland cesse dans l'intervalle des mictions, la douleur du périnée est permanente. Je constate que cette douleur a son maximum tout le long de la branche ascendante de l'ischion, avec irradiations vers le haut de la face interne de la cuisse et à la partie postéro-latérale gauche du scrotum. Il n'existe aucune douleur à droite dans les régions correspondantes. Ces douleurs, ainsi qu'il est dit plus haut, sont beaucoup plus vives lorsque le malade est couché que lorsqu'il est assis ou debout. Jamais il n'y eut la moindre douleur de rein, jamais d'hématurie. Le malade est très affirmatif sur ces deux points.

Grâce à une anesthésie locale, tant par la voie urétro-vésicale que par la voie rectale, je puis examiner la vessie au cystoscope. Je suis assez surpris de pouvoir injecter 70 à 80 grammes d'eau boriquée, ce qui me permet de faire les constatations suivantes : La vessie était simplement un peu congestionnée surtout dans les régions du trigone et du col vésical; l'orifice uretéral droit paraissait sain et ses éjaculations normales, mais à gauche, la zone *uretérale était le siège d'une ulcération* grisâtre à bords irréguliers et qui m'a paru présenter les dimensions d'une pièce de 2 francs.

Le pourtour de l'ulcération était rouge, d'aspect tomenteux : je ne pus parvenir à découvrir l'orifice de l'uretère.

Cette constatation cystoscopique impliquait que la vessie n'était dans ce cas qu'indirectement en cause et qu'il devait s'agir d'une lésion du rein gauche, malgré l'absence de toute douleur spontanée de ce côté.

En effet, la palpation des reins, négative à droite, permit de constater du côté gauche un rein très augmenté de volume. L'extrémité inférieure du rein descendait au niveau de l'ombilic, son bord interne restait distant de deux travers de doigt de la ligne médiane. L'organe

est très gros dans son diamètre antéro-postérieur et une pression un peu brusque détermine de la douleur.

La partie supérieure du rein n'est pas appréciable au palper, on sent simplement l'organe toujours très gros s'enfoncer sous l'hypochondre.

Les urines uniformément troubles ne s'éclaircissent guère par le repos. Le dépôt forme un doigt d'épaisseur au fond du vase; il est blanc, léger, avec quelques petits grumeaux de la grosseur d'une tête d'épingle. Les urines sont acides au moment de l'émission, elles sont abondantes, environ 3 litres par 24 heures. J'en recueille une certaine quantité aseptiquement, et les adresse au laboratoire du professeur Curtis pour une analyse bactériologique. Voici le résultat de l'examen fait par le professeur Curtis lui-même : 1° après centrifugation de 4 minutes, on trouve un grand nombre de leucocytes de toutes variétés polynucléaires et mononucléaires, ainsi que des cellules épithéliales; 2° le sédiment purulent ne renferme pas de microorganismes vulgaires, une préparation colorée à la thionine ne laisse voir ni coli, ni staphylocoque, ni streptocoque; 3° une lame avec dépôt coloré au Ziehl, chlorhydrate d'aniline-alcool laisse voir çà et là des bâtonnets rouges ayant tous les caractères du bacille de Koch. Ces bacilles sont les uns libres, les autres accolés ou même situés dans des leucocytes. Aucun doute sur l'existence d'une tuberculose.

Il restait, dès lors, à connaître la valeur fonctionnelle du rein droit pour proposer une néphrotomie.

L'analyse chimique des 1 700 centimètres cubes d'urine émise en 24 heures donne les résultats suivants : réaction acide, $\Delta = 1\,015$, urée 22 grammes par litre, soit 37 grammes les 24 heures, chlorures 5gr,625 par litre, phosphates 1gr,85, albumine 1 gramme par litre, soit 1gr,70 par jour, sucre = 0.

L'épreuve du bleu de méthylène est également probante en faveur de l'intégrité du rein droit; maximum à la 5e heure, durée de l'élimination 51 heures. Enfin la division des urines essayée avec le diviseur; Cathelin ne permet aucune conclusion, le malade n'ayant pu le tolérer pendant un temps suffisant, mais l'examen cystoscopique m'avait permis d'affirmer l'intégrité du rein droit. Il s'agissait donc bien d'une tuberculose rénale gauche avec intégrité complète du côté du poumon, des épididymes et de la prostate. Le malade ne fit d'ailleurs aucune difficulté pour accepter l'idée d'une opération.

Néphrotomie lombaire le 6 février 1903. — Je fais l'opération en présence de mon collègue le professeur Dubar. Le malade est endormi au chloroforme. Incision curviligne de Guyon 12e côte, longue. On tombe vite sur le rein, la dénudation de son extrémité inférieure est relativement simple, mais je rencontre de grandes difficultés pour la moitié supérieure de la glande, car le rein est très volumineux et sa partie supérieure remonte très haut sous la coupole du diaphragme.

On renonce même momentanément à la libération complète du pôle supérieur du rein, dans l'espoir qu'après section de l'uretère et du pédicule vasculaire, l'organe sera plus mobilisable. A noter ici que, dès qu'il fut décortiqué, le rein apparut couvert d'une série de kystes qui lui donnaient une singulière ressemblance avec le rein polykystique classique, à tel point que, n'était la certitude du diagnostic émis, j'eusse éprouvé quelque hésitation à continuer l'opération.

La recherche de l'uretère se fait assez aisément, on le sectionne le plus bas possible entre deux pinces. L'uretère est de la grosseur du petit doigt, distendu par du pus, ses parois sont épaisses. Le bout supérieur est relevé avec le bassinet derrière le rein, et un clamp est glissé jusqu'au pédicule vasculaire qui est saisi entre ses mors. Le pédicule est sectionné d'un coup de ciseaux, mais un énorme jet de sang artériel se produit aussitôt qui prouve que le clamp a dérapé. Devant cette éventualité et le volume du rein s'opposant à toute inspection du hile, je n'hésite pas à sectionner complètement le rein en deux, un peu au-dessus de sa partie moyenne. Une nouvelle pince est réappliquée sur les vaisseaux et c'est alors l'affaire de quelques instants de détacher la moitié supérieure du rein des parties ambiantes. Toutes ces manœuvres exécutées très rapidement ont fait que l'hémorragie n'a pas été importante, mais ce fut au prix de la contamination de la plaie. Le reste de l'opération, ligature du pédicule vasculaire, ligature de l'uretère au catgut après cautérisation ignée du moignon uretéral, asséchement et désinfection de la plaie au chlorure de zinc, sutures musculaires et cutanées, tout cela ne présenta rien de particulier. La plaie fut très largement drainée, puis pansée aseptiquement. Durée de l'opération : 55 minutes.

Suites opératoires. — Les suites furent simples en tant que fonctionnement du rein droit. Le lendemain de l'opération, le malade émet 500 grammes d'une urine un peu trouble; le 3ᵉ jour, un litre d'urine absolument limpide. Le 4ᵉ jour et les jours suivants, 1 700 et 2 000 grammes d'urine qui reste depuis lors limpide. Toutefois, l'infection de la plaie par la section du rein eut des suites fâcheuses : la plaie resta infectée et pendant 3 semaines la température oscilla entre 37°,6 et 38°,8; puis le thermomètre revint à la normale avec réapparition de quelques accès fébriles. La plaie mit longtemps à se cicatriser, et le malade conserva pendant plus d'un an une fistule purulente, évidemment tuberculeuse. Enfin, la fistule guérit et, depuis un an, la santé de L... est absolument parfaite. Revu récemment (26 avril 1905), l'ancien malade a maintenant des urines tout à fait limpides sans trace d'albumine; celle-ci avait d'ailleurs disparu dans les 15 jours qui suivirent l'opération. La vessie, vue au cystoscope, est saine, et l'ulcération périuretérale gauche est complètement cicatrisée.

Les douleurs ont cessé le jour même de l'opération. Pendant l'hiver de 1903, après avoir pris froid, le malade sentit un peu sa vessie, mais

quelques suppositoires calmants eurent vite raison de cette sensibilité. Actuellement, il urine le jour toutes les 3 ou 4 heures, sans la moindre douleur, et les nuits se passent entières sans que le besoin se fasse sentir. L'état général est excellent, depuis longtemps, le malade a repris toutes ses occupations et on peut, en somme, le considérer comme un homme dont la santé est parfaite.

DESCRIPTION ANATOMIQUE DE L'ORGANE

Le rein qui nous a été remis est volumineux; il pèse environ 400 grammes, mesure 16 à 17 centimètres de long sur 10 de large.

Toute la surface de l'organe est irrégulière, bosselée par un grand nombre de kystes disséminés ou réunis en groupes plus ou moins étendus. Ces kystes mesurent de 2 à 3 millimètres jusqu'à 1 centimètre de diamètre. Ils ne sont nulle part absolument cohérents, ni greffés les uns sur les autres, comme cela se voit dans le rein polykystique congénital, mais ils restent isolés, tangents tout au plus par leurs bords, formant ainsi des groupes entre lesquels apparaît la surface rénale congestionnée, couverte de fines ramifications vasculaires.

Les parois des cavités kystiques sont transparentes ou légèrement opaques et blanches, suivant que leur contenu est simplement aqueux, citrin ou plus dense et déjà louche. En général, ce sont les kystes à contenu clair qui sont de beaucoup les plus nombreux, et couvrent à peu près tout l'organe, ceux à contenu épais ne se voient qu'au voisinage de son pôle supérieur.

A la coupe, on constate immédiatement des lésions très profondes sur toute l'étendue du parenchyme rénal, mais principalement sur les régions papillaires et pyramidales. Dans ces points, il existe tout d'abord un certain nombre de grandes cavernes de forme conique, telles qu'on les voit d'ordinaire dans les reins tuberculeux avancés. C'est sur l'une des extrémités de l'organe, la supérieure, que se rencontrent exclusivement ces grosses lésions destructives. On y constate, en effet, côte à côte, deux grandes cavités, larges d'environ 3 centimètres, en forme de pyramide à base péri-

phérique, remplies de matière caséeuse et qui détergées laissent voir une paroi épaisse tomenteuse. C'est la caverne rénale type. Tout autre est l'aspect des régions moyennes et surtout inférieures de l'organe. Les lésions ulcéreuses se réduisent ici à de petites cavernules ayant envahi la pointe des pyramides de Malpighi, c'est-à-dire les régions papillaires.

Tout le reste du parenchyme, pyramide, colonne de Bertin et corticale, sont indemnes de toute lésion caverneuse, mais non pas d'altérations cavitaires. C'est qu'en effet, dans toutes ces régions, la surface de coupe présente une infinité d'orifices kystiques sur toute son étendue (fig. 1, *c,c*).

Ces kystes que nous avons déjà décrits à la surface de l'organe se retrouvent à son intérieur, avec leur même variété de dimensions et leur contenu clair et citrin. Leur répartition est difficile à définir. Ils existent assez nombreux dans la corticale et les colonnes de Bertin où ils atteignent jusqu'à 1 centimètre de diamètre, se réduisant ailleurs à des dimensions microscopiques. Ils se groupent également dans la zone intermédiaire, au voisinage des vaisseaux, et descendent dans la pyramide jusqu'au voisinage des régions papillaires (fig. 1, *c'*). La différence entre les dilatations kystiques et les cavités tuberculeuses est très accentuée, même à la simple inspection à l'œil nu. Les productions kystiques se reconnaissent à leurs bords minces, enchâssées directement dans le parenchyme, leur forme arrondie, leur contenu clair, caractères tout opposés à ceux des lésions tuberculeuses. Parfois des kystes ont été secondairement envahis par le processus (fig. 1, *c'c'*) tuberculeux, soit en totalité, soit partiellement. Cette modification se reconnaît déjà à la loupe par l'épaississement partiel des parois kystiques comme nous le représentons dans notre figure 1, *c'c'*.

En somme, l'organe que nous avons sous les yeux est un rein tuberculeux caverneux dans sa partie supérieure, ulcéreux dans ses régions papillaires, mais fortement modifié en outre dans son aspect par une transformation kystique vraie de tout son parenchyme, analogue à celle que l'on observe dans certaines néphrites interstitielles

chroniques. Cette transformation donne en première vue à l'organe une certaine ressemblance avec le rein polykystique congénital; cette ressemblance, sans doute, ne résiste pas à un examen anatomique, mais elle serait suffisante cependant pour induire en erreur un opérateur qui, pour la première fois, tiendrait entre les mains un organe aussi profondément modifié.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Si l'on vient à pratiquer l'examen histologique de cet organe on constate que les lésions tuberculeuses sont en réalité beaucoup plus avancées dans toute son étendue que ne le faisait supposer le simple examen à l'œil nu. Nous laisserons de côté les deux cavernes du sommet, qui n'offrent aucune particularité et nous examinerons dans les parties moyennes et inférieures du rein l'état des pyramides et des régions corticales.

1° *Pyramides.* — Les pyramides, qui présentent presque toutes dans la région papillaire une petite ulcération, ou une cavernule sont en réalité très profondément atteintes par le processus tuberculeux, et leurs lésions étendues contrastent avec l'intégrité relative du labyrinthe, surtout dans la partie la plus inférieure du rein.

C'est dans les pyramides de Malpighi que l'on saisit la lésion tuberculeuse en pleine évolution. Tous les tubes droits sont considérablement écartés les uns des autres par une sclérose intertubulaire déjà assez avancée. Un tissu conjonctif fibrillaire bien organisé les sépare et les accompagne jusque dans la zone corticale. Ce stroma conjonctif est pénétré par place de nombreux éléments leucocytaires disséminés; ailleurs, ses fibres sont disjointes par des amas d'éléments de plus grandes dimensions, cellules plasmatiques ou épithélioïdes qui s'étalent en nappes ou s'infiltrent en traînées continues, au milieu desquelles émergent çà et là des groupements dont la nature tuberculeuse paraît évidente. Toute la région de la pyramide est ainsi parsemée de larges plaques d'infiltration cellulaire dans lesquelles se détachent

des îlots nécrobiotiques entourés de petites cellules rondes et parfois de cellules géantes. Ce sont de vrais tubercules massifs en voie de caséification auxquels se rattachent toute la série des formes du follicule tuberculeux en évolution. On rencontre en effet, à côté de ces gros foyers déjà nécrosés, des lésions plus petites et jusqu'à des follicules tuberculeux primitifs typiques, à cellules géantes centrales à zone épithélioïde périphérique. Toutes ces lésions siègent primitivement dans le tissu conjonctif intertubulaire et l'on comprend facilement d'après cette description le remaniement profond que subit la topographie des tubes rénaux dans de pareilles conditions.

C'est, en effet, au milieu de ce tissu scléreux parsemé de toutes les variétés du granulome tuberculeux que doivent cheminer les tubes excréteurs de la pyramide. Il en résulte que leur trajet devient des plus irréguliers, qu'ils s'écartent considérablement les uns des autres, s'insinuent entre les gros îlots des lésions interstitielles et se présentent à la coupe, non plus réunis en faisceaux, mais dissociés, tortueux, sectionnés la plupart très obliquement ou en travers. Beaucoup de ces tubes sont nettement enroulés en spirale, comme le conduit d'une glande sudoripare, d'autres sont tassés, à bords plissés en dents de scie ou invaginés sur eux-mêmes. Leur revêtement épithélial à hautes cellules cylindriques claires est généralement en place et bien conservé, leur lumière est normale ou dilatée et passe en certains points par tous les degrés de déformation, depuis l'ectasie simple jusqu'à la dilatation ampullaire, pour atteindre enfin la véritable transformation kystique. Il est en effet facile de voir que les kystes de la région pyramidale dérivent directementdes canalicules, par une série de formes intermédiaires comme nous l'indiquerons plus loin en détail.

Il nous reste maintenant à établir les rapports qui règnent entre les tubes droits d'une part et les lésions tuberculeuses de l'autre. C'est ici que se rencontrent les dispositions les plus intéressantes.

Si, en effet, l'on suit dans leur évolution les rapports des tubes urinaires et des follicules tuberculeux, on reconnaît

aisément qu'au début ces derniers siègent avec une prédilection toute particulière au voisinage immédiat de la paroi canaliculaire. Notre figure 3 représente très fidèlement cette disposition : on y voit (*m*) un gros follicule primitif avec sa cellule géante centrale venir se mettre pour ainsi dire en contact direct avec la basale d'un canalicule. Les fibrilles conjonctives du tissu péricanaliculaire disparaissent à mesure qu'on s'approche de la zone de granulation tuberculeuse qui forme à elle seule l'enveloppe du canal sur une partie de sa circonférence.

Tandis que la lésion progresse, on voit se produire des transformations importantes. Le follicule tuberculeux, devenu plus volumineux, va soulever la paroi qu'il touche, et la refouler dans la lumière du tube excréteur, qui se déforme et prend bientôt en coupe la forme d'un croissant, puis d'un fer à cheval. Bientôt le tissu de granulation envahit la paroi même, rompt la basale, soulève, puis détruit en un point l'épithélium et vient proéminer directement dans la cavité même du conduit qui, dès lors, loge à son intérieur un vrai bourgeon de tissu tuberculeux qui va végéter à distance.

Notre figure 4 (*p*) montre les détails de cette effraction tuberculeuse du canalicule : on a ici, sous les yeux, en coupe transversale un tube élargi tapissé encore d'un rang de cellules cubiques sur la moitié de son pourtour, tandis que sur la face opposée dépouillée d'épithélium émerge un gros champignon de tissu tuberculeux qui vient obstruer partiellement le trajet du canal. Finalement l'oblitération peut s'achever par soudure du bourgeon tuberculeux à la face opposée du tube; tous les éléments épithéliaux se détruisent alors et se confondent avec ceux d'origine mésodermique. Nous n'avons vu aucune trace d'une participation directe des cellules épithéliales à la formation des gros tubercules qui finalement se substituent ainsi aux tubes excréteurs.

D'autres fois, avant de produire l'oblitération définitive, le bourgeon tuberculeux qui a effondré un tube végète un certain temps à son intérieur et s'étend ainsi à distance de son point de pénétration.

En maints endroits, nous trouvons en effet sur la coupe transversale d'un tube, comme le montre notre figure 5, *r*, des bourgeons de tissus tuberculeux en pleine évolution au centre de la lumière, ne laissant qu'une fente périphérique perméable.

Ces masses ne peuvent provenir que de bourgeons ayant fait effraction dans un plan différent de celui de la coupe. Ce fait devient d'ailleurs évident sur les coupes qui touchent longitudinalement les canaux, et laissent voir à la fois la pénétration et la végétation intra-canaliculaire des masses tuberculeuses. Celles-ci une fois logées dans le tube urinifère, s'y développent et s'accroissent en général dans la direction du courant urinaire. Nous avons trouvé, en effet, en bon nombre de points, des bourgeons tuberculeux pénétrants et s'incurvant presque aussitôt en aval, vers la papille; nous n'avons pu découvrir l'image inverse, celle d'un bourgeon intra-canaliculaire se redressant vers la corticale.

Il nous reste une constatation importante à faire :

Toutes les altérations tuberculeuses que nous venons de décrire, se trouvent incontestablement plus développées, et à un stade plus voisin de la caséification dans les régions les plus voisines de la papille. En examinant nos préparations, nous avons très nettement l'impression que ces lésions s'étendent de la papille vers l'écorce. Sur la papille même existe d'ordinaire une ulcération, une véritable petite cavernule (fig. 1, *a*) bordée de tissus nécrobiotiques. Dans les parties attenantes, on observe de gros tubercules massifs, déjà nécrosés au centre; des kystes partiellement envahis par la tuberculose (fig. 1, *c'*, *c'*). Plus loin, en remontant vers la corticale, les tubercules sont plus jeunes, les formes folliculaires primitives se multiplient et le tissu scléreux devient plus abondant. Les kystes ne présentent plus aucune trace d'envahissement tuberculeux.

En somme, il s'agit ici d'une véritable tuberculose interstitielle de la pyramide ; elle paraît se propager en direction ascendante et mériterait, en raison de ses dispositions particulières, le nom de *tuberculose juxta-canaliculaire et intra-canaliculaire végétante*.

2° *Substance corticale.* — Si nous nous reportons aux régions corticales, nous y trouvons des lésions de nature et d'étendue excessivement variables. Les unes destructives frappent en masse d'assez larges segments de parenchyme ; d'autres, plus discrètes, se disséminent au milieu de tissus presque intacts.

Les altérations les plus profondes s'observent ici encore au niveau du pôle supérieur de l'organe. Ce sont celles de la tuberculose caséeuse ou caséo-caverneuse étendues à tout un lobe rénal, c'est-à-dire à toute la région comprise entre deux colonnes de Bertin.

C'est ce qu'on voit au niveau des deux cavernes décrites au sommet du rein. Nous n'insisterons pas davantage sur l'anatomie pathologique de ces régions, qui n'offre rien de spécial ; elles représentent le type bien connu et souvent décrit de la tuberculose caverneuse du rein.

Les régions moyennes et inférieures, beaucoup moins malades, laissent voir au contraire des détails plus intéressants.

Dans les zones moyennes, on retrouve encore des lésions caséeuses et du tubercule non nécrosé, mais étendus à des segments beaucoup plus restreints de l'écorce. Çà et là, tout l'espace compris entre deux rayons médullaires se montre envahi d'une manière très précise, sans aucune extension au voisinage. En étudiant de plus près ces zones de tuberculose corticale limitée, qui paraissent brusquement intercalées au milieu du parenchyme encore intact, on constate que tous les canalicules contournés y ont totalement disparu. Les follicules tuberculeux en voie d'évolution, ou des masses déjà nécrosées se pressent les unes contre les autres, ne respectant qu'un seul élément, le glomérule. Celui-ci émerge au milieu de cette dévastation dans un état de conservation parfois remarquable.

Au voisinage de la colonne de Ferrein, on retrouve parfois des tubes droits englobés et conservés, relativement intacts au milieu du tissu d'infiltration tuberculeuse ; ils renferment parfois un bourgeon intra-canaliculaire analogue à ceux décrits dans la pyramide, mais de moindre dimension.

Toutes ces zones de tuberculose corticale parcellaire sont, en somme, rares et disparaissent tout à fait vers le pôle inférieur de l'organe.

Une autre altération beaucoup plus générale est la sclérose de l'écorce. On la retrouve non pas d'une manière absolument diffuse, mais localisée à des surfaces assez étendues dans tout le labyrinthe. Elle se présente sous l'aspect d'une sclérose ancienne, telle que nous l'avons représentée (fig. 2, *d*) et occupe des foyers divers. Cette lésion interstitielle existe d'une part sous la capsule et y détermine par places des champs de sclérose triangulaire, à base sous-capsulaire, à sommet pénétrant dans le labyrinthe et se continuant avec des traînées conjonctives profondes qui vont rejoindre les vaisseaux de la zone intermédiaire. Ces travées conjonctives sont d'ailleurs la plupart péri-vasculaires et se comportent tout à fait comme celles qu'on observe dans les vieilles néphrites interstitielles; elles sont toutefois moins accentuées, moins fréquentes, et ne déterminent pas cette sorte de lobulation caractéristique de l'écorce qui est spéciale au vieux rein scléreux.

D'autre part, on retrouve des zones de sclérose en plaques plus ou moins étendues dans les parties les plus profondes de l'écorce, là où elle pénètre entre deux rayons médullaires et devient limitrophe de la zone vasculaire. Notre figure 2 représente une coupe de ces régions. On y reconnaît que le tissu conjonctif affecte ici la forme fibreuse et fibrillaire des scléroses déjà organisées. Les tubes contournés sont écartés largement les uns des autres par des travées de fibres conjonctives, adultes, onduleuses, à noyaux allongés, disséminés sur le trajet des faisceaux. Les épithéliums présentent en ces points des altérations dégénératives que nous décrirons plus loin.

Il est à noter que dans les zones sclérosées existent souvent des points de proliférations cellulaires assez étendus. Ce ne sont pas de simples foyers d'inflammation vulgaire à prédominance leucocytaire, mais des plages et des traînées de cellules irrégulières polymorphes à forme épithélioïde, telles qu'on les trouve dans les lésions spécifiques de la

tuberculose. Dans notre figure 2, une plaque de prolifération siège précisément au voisinage de la pyramide de Ferrein. Un tube intercalaire qui se rend aux rayons médullaires se trouve compris et partiellement détruit par le tissu de granulation.

Ces dispositions ne sont pas rares, et c'est, en général, au voisinage des rayons médullaires et au contact de la zone intermédiaire que prédominent les foyers de prolifération aiguë.

Dans le même ordre de faits se placent les lésions de glomérulite et de périglomérulite parfois très prononcées, telles que les représente notre figure 6, S.

Certains glomérules montrent un épaississement considérable de leur capsule de Bowmann (fig. 6, S) qui paraît formée par une série de feuillets imbriqués les uns dans les autres. Les cellules endothéliales de la capsule sont tuméfiées et d'autres paraissent intercalées entre le système de feuillets et de fibrilles qui ceignent la cavité capsulaire. Au pourtour de ces capsules ainsi épaissies existe d'ordinaire un certain degré d'inflammation interstitielle, à grandes cellules.

Les glomérules dans les régions à sclérose avancée et surtout au voisinage des kystes offrent des altérations beaucoup plus avancées : ce sont la sclérose complète aboutissant à la transformation en petite masse fibreuse ou en bloc hyalin.

Les kystes. — Les kystes qui criblent le parenchyme rénal sont de dimensions variables (fig. 1, *cc'*). Les plus petits ne dépassent guère 40 à 50 μ. Les moyens ont environ $0^{mm},25$ à $0^{mm},30$ de diamètre. Les plus grands, qui occupent surtout la surface externe de l'organe, atteignent 3 à 5 millimètres et même 1 centimètre.

Au point de vue de l'état des tissus environnants, les kystes peuvent être divisés en deux variétés. Les uns, ce sont les plus nombreux, siègent constamment au milieu de plaques de sclérose ancienne plus ou moins infiltrés çà et là de foyers de prolifération récente; les autres, plus rares, paraissent formés au milieu des tubes refoulés, sans trace de réaction interstitielle bien marquée. Ces derniers don-

nent plutôt l'impression de distensions tubulaires récentes par rétention simple. Quelle que soit la nature du kyste, le tissu glandulaire subit toujours à sa périphérie des altérations de compression.

Au niveau des kystes qui occupent les bases des pyramides de Malpighi, on voit très nettement les tubes droits collecteurs s'écarter au-dessus de la cavité kystique, en décrivant autour d'elle un trajet curviligne dans lequel ils se montrent tassés et aplatis les uns contre les autres.

Dans la région corticale, les tubes contournés et les glomérules sont de même écrasés par les ectasies tubulaires. Il n'est pas rare de trouver un ou même plusieurs glomérules aplatis dans leur capsule au voisinage immédiat d'un kyste, ainsi qu'une rangée de tubuli comprimés et à lumière fortement effacée. C'est surtout autour des kystes, où la réaction interstitielle manque, que ces phénomènes de compression paraissent plus accentués.

Quant aux parois des kystes, elles sont partout de même nature, et formées d'une même membrane limitante, revêtue intérieurement d'un épithélium continu dont les dimensions varient avec le degré de dilatation de la cavité. Les plus grandes sont tapissées d'un épithélium plat tout à fait lamelleux, les petites d'un épithélium cubique très net. Nous insistons sur ce fait que partout l'épithélium est en place, et bien visible, qu'il s'agit par conséquent de véritables productions kystiques et non pas de cavités accidentelles dues à la nécrose tuberculeuse.

Le contenu du kyste est formé par un dépôt légèrement granuleux, ou par de la vraie matière hyaline fissurée par la coupe. Il est à noter qu'en général, le processus tuberculeux n'envahit pas les kystes, exception faite pour quelques-uns, qui se trouvent au voisinage de la région papillaire. Là, on peut rencontrer des cavités d'assez grande dimension (fig. 1, *c'c'*) dont les parois sont partiellement ou tout à fait envahies par l'infiltration tuberculeuse. Ces productions se reconnaissent de suite à l'épaisseur de leur paroi (fig. 1, *c'c'*), mais se révèlent encore comme kystes par la persistance d'un épithélium sur une partie au moins de leur pourtour.

Il n'est pas rare de voir dans la région de la pyramide des tubes offrant une série de dilatations ampullaires superposées, et représentant pour ainsi dire des formations kystiques en voie d'évolution.

Calices et bassinet. — Les calices et le bassinet sont profondément envahis par la tuberculose. Leurs parois sont épaisses, rigides, leur surface interne tomenteuse, leur cavité remplie de matière caséeuse.

Une coupe sur un calice montre les détails suivants :

La muqueuse est totalement remaniée et même détruite. Immédiatement en dedans de la couche musculaire lisse, on trouve à la place de la muqueuse normale une couche de tissu de granulation tuberculeux, ayant environ 140 à 150 μ d'épaisseur.

Ce tissu est formé de cellules de toutes formes, leucocytes, poly- et mono-nucléaires, cellules plasmatiques, épithélioïdes, tassées ensemble et groupées autour de nombreux follicules tuberculeux à cellule géante centrale. L'élément collagène a fondu et presque disparu, au milieu de cette infiltration tuberculeuse, quelques rares faisceaux de fibrilles, s'élevant verticalement de la couche musculaire vers la surface interne de ce chorion remanié, en compagnie de quelques tractus vasculaires. Il n'y a, bien entendu, aucune trace d'épithélium de revêtement. Les parois du bassinet présentent le même aspect.

Les modifications que nous venons de décrire et qui sont, en somme, un mélange de celles d'une néphrite interstitielle aiguë et chronique, manquent totalement dans les régions les plus inférieures de l'organe. L'aspect des coupes prélevées en ces points diffère tellement qu'on pourrait douter de leur identité de provenance. On ne trouve plus ni tubercules, ni sclérose, et tout se borne à des lésions épithéliales, rappelant celles de certaines néphrites aiguës. Ceci nous amène à décrire d'une manière plus détaillée ces modifications épithéliales de l'écorce que nous diviserons en deux catégories : 1° celles que l'on trouve dans les régions presque intactes (pôle inférieur) ; 2° celles qui prédominent dans les parties sclérosées.

1° Région d'intégrité relative (pôle inférieur). Les tubes sont simplement ici dilatés légèrement et s'adossent en ordre régulier, sans aucune trace de sclérose interstitielle. Les cellules épithéliales sont à peu près partout en place, ni desquamées, ni confondues; leurs limites restent précises et leur protoplasme se colore encore bien électivement.

Ce dernier offre encore l'aspect finement granuleux de l'état normal, et ses granulations ont nettement la tendance à se disposer en séries linéaires (fig. 7).

Toutefois, la zone basilaire des cellules, au lieu d'être sombre et striée par des rangées de granulations est, au contraire, ici plus claire et homogène. Les granulations, protoplasmiques paraissent avoir émigré pour se rassembler vers le pôle apical de l'élément. Celui-ci n'est plus limité par un bord rectiligne, mais par un bord tantôt saillant, tantôt échancré, d'où émerge en beaucoup de points une boule sarcodique claire qui s'isole et finit par tomber dans la lumière du tube. Cette production de boules sarcodiques se fait ici avec une abondance exceptionnelle.

Presque tous les tubes contournés en sont remplis et, comme le montre notre figure 7, cette réplétion va jusqu'à l'obstruction totale du conduit.

Le processus d'excrétion sarcodique peut être suivi d'une manière très précise dans nos coupes, et nous pouvons confirmer la description des auteurs à ce sujet. Dans certaines cellules le début du phénomène s'annonce par l'apparition d'une vacuole claire au voisinage du noyau, parfois périnucléaire, ou située dans la base de la cellule. Cette vésicule une fois formée, grossit et remonte vers la zone apicale; elle soulève alors le mince pont protoplasmique qui la sépare de la cavité du canal dans lequel elle vient faire saillie, coiffée encore d'une mince calotte de matière granuleuse qu'elle entraîne dans sa chute. On rencontre ainsi une foule de boules sarcodiques tombées dans le canal et revêtues encore d'un mince manteau, finement granuleux, derniers vestiges du protoplasma cellulaire entraîné (voir fig. 7 *y*).

Quant aux boules elles-mêmes, elles paraissent réellement

constituées par une substance liquide, presque aqueuse, qui ne se colore par aucun réactif; il faut se garder de les confondre avec les boules hyalines, qui résultent de la désintégration du protoplasme, telles qu'on les voit dans la plupart des néphrites épithéliales chroniques.

La nature des altérations précédentes a beaucoup prêté à discussion. Certains auteurs ne veulent voir dans l'excrétion des boules sarcodiques qu'un artifice de préparation. Nous sommes loin d'être aussi exclusifs. Il n'est pas à nier que la production de boules sarcodiques peut s'observer dans des conditions très variées. Nous les avons vues sur les reins normaux de décapités, fixés, de 2 à 4 heures après la mort par divers réactifs; on les retrouve en masse dans certaines néphrites aiguës; mais jamais cependant dans un rein réputé normal, nous ne les avons observées en quantité, telle que le représente notre figure 7.

C'est donc dans le cas présent la généralisation et l'abondance extrême de cette excrétion sarcodique qui nous la fait considérer comme une véritable lésion pathologique.

D'ailleurs des motifs plus sérieux encore nous entraînent à cette conclusion. Nous avons observé la production de boules sarcodiques, sur des épithéliums dont la bonne fixation ne saurait être mise en doute, attendu que les cellules offraient dans nos coupes la forme cubique régulière et la bordure en brosse sur leur bord libre. Nous ne sommes nullement de l'avis de Rathery. qui prétend que l'épithélium rénal ne peut être bien fixé que par les liquides chloroformiques.

Il y a dix ans que nous connaissons le revêtement en brosse des tubuli contorti et que nous le montrons à nos élèves. On peut le voir sur de simples reins d'autopsie, 24 heures après la mort, en hiver, avec fixation au Zenker; nous le constatons sur trois reins de décapités simplement fixés à l'alcool ou au formol.

Enfin nous possédons dans notre collection des reins de néphrite chronique, où l'on trouve simultanément et presque côte à côte des cellules épithéliales encore munies de leur bordure en brosse, et d'autres excrétant des boules sarco-

diques. Cette coïncidence nous paraît décisive pour la signification pathologique du phénomène. Dans le cas présent d'ailleurs la lésion s'affirme par certains détails, que nous n'avons point représentés dans notre figure 7, où ils manquent, mais que l'on retrouve avec beaucoup d'évidence en parcourant diverses régions de nos coupes. L'altération cellulaire en effet ne se borne pas seulement à la simple apparition d'une vésicule apicale et au rejet d'une masse sarcodique, mais souvent, la transformation vésiculeuse entraîne des changements plus profonds. La vésicule basilaire grossit parfois en rejetant vers le bord libre de la cellule le noyau aplati et incurvé en croissant. Celui-ci peut même être entraîné et tomber dans la lumière du canal. D'autres fois l'aréole claire périnucléaire grandit jusqu'à envahir la totalité de la cellule et la transformer en une petite ampoule transparente dans laquelle l'élément nucléaire finit par disparaître. Il n'est pas rare dans nos préparations de trouver ainsi deux ou trois cellules tout à fait claires, vésiculeuses, intercalées dans une rangée d'éléments granuleux et de forme régulière témoignant ainsi de la bonne fixation des régions observées.

Nous nous réservons de revenir, dans un travail ultérieur sur cette question et de tracer d'une manière plus précise le caractère nettement pathologique de tous ces phénomènes.

Du côté du glomérule une autre altération indique bien l'existence d'une véritable néphrite aiguë. En effet une foule de pelotons glomérulaires se montrent dans leur capsule entourés et comme enclavés dans un exsudat homogène qui par ses réactions colorantes se révèle comme n'étant autre chose que du plasma sanguin transsudé et coagulé sur place par les réactifs. Certains glomérules sont même comprimés et écrasés par cet exsudat intra-capsulaire que l'on peut voir se prolonger, dans les tubes du labyrinthe. C'est exactement la lésion des néphrites toxiques, telles que la néphrite cantharidienne.

Il reste à noter que, dans toutes les régions à boules sarcodiques, on trouve également des amas granuleux,

d'albumine coagulée ou des masses hyalines dans les tubes, ainsi qu'un certain degré de desquamation épithéliale.

2° Toutes différentes sont les altérations épithéliales dans les régions sclérosées, ou touchées directement par la tuberculose. Nous avons reproduit, dans notre figure 8, l'état des cellules qui se peut résumer de la manière suivante:

Les éléments sont ici en général tuméfiés, volumineux, à bords libres très arrondis, saillants dans la lumière du canal, rappelant en somme par leur forme l'état connu sous le nom de tuméfaction trouble. Toutefois, il s'agit ici d'un état tout différent.

Le protoplasma en effet, loin d'être plus granuleux, plus opaque, paraît au contraire d'une clarté, d'une transparence tout à fait anormale. Il est homogène, se colore encore plus vivement par les colorants nitrés qu'à l'état normal et prend particulièrement dans les mélanges picriqués une teinte jaune intense. Aux forts grossissements on peut se convaincre que l'aspect particulier de ces cellules provient de la disparition totale des grains et granulations qui normalement assombrissent le protoplasme. Il y a, en réalité, une dissolution véritable, une sorte de plasmolyse de l'élément granuleux du protoplasme qui aboutit à la transformation homogène du corps cellulaire. Celui-ci finit d'ailleurs par perdre son noyau qui tout d'abord pâlit, devient difficilement colorable puis tout à fait invisible (fig. 8). En même temps le corps cellulaire lui-même perd ses limites précises, se fusionne avec ses voisins et forme avec eux de larges plaques plasmatiques hyalines qui remplissent la lumière des tubes contournés. Ailleurs les cellules dégénérées se détachent complètement, s'agglutinent aux restes de leurs congénères et contribuent ainsi à la formation de véritables cylindres hyalins qui, dans toutes ces régions, se montrent en très grande abondance.

En somme il s'agit ici d'une dégénérescence hyaline de l'épithélium, nous ne voyons pas la nécessité de créer une nouvelle qualification pour désigner les altérations précédentes; nous rappellerons seulement que ce mode de destruction épithéliale paraît être très spécial à la tuberculose

rénale. Nous l'avons constaté pour notre part dans des reins qui ne présentaient encore que des lésions très limitées. Elle se montre même à distance des foyers tuberculeux et paraît se développer d'une manière très précise chaque fois que le tissu rénal se trouve en présence du bacille.

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

L'ensemble des altérations que nous venons de décrire semble, par sa complexité même, pouvoir donner lieu à des interprétations très variées. Si toutefois l'on tient un compte exact de la répartition des lésions, de leur âge respectif, de leur nature et surtout de la marche clinique de l'affection, les faits se coordonneront d'eux-mêmes et leur véritable signification ne paraîtra plus douteuse.

Un premier fait domine toutes les considérations anatomiques; c'est le fait clinique, c'est l'amélioration rapide post-opératoire, la guérison définitive et la survie de l'opéré en bonne santé deux ans après l'intervention chirurgicale. Cet heureux résultat prouve avec toute évidence qu'il s'agissait dans le cas présent d'une tuberculose primitive du rein au sens chirurgical du mot, c'est-à-dire d'une de ces tuberculoses à foyers latents dans l'organisme qui se révèle pour la première fois par une localisation rénale isolée. Dans cette forme de bacillose, les lésions sont, comme il est bien démontré aujourd'hui, d'origine sanguine et de siège primitivement cortical. L'examen anatomique dans notre cas s'accorde parfaitement avec ces données. Le rein que nous avons décrit peut être, en effet, divisé en trois zones. Le sommet, le milieu et le pôle inférieur.

C'est au sommet que se trouvent les lésions les plus anciennes, franchement caverneuses, ayant détruit l'écorce et formé des cavités qui communiquent directement avec le bassinet. Dans les zones moyennes, des foyers de tuberculose corticale, isolées au milieu d'un parenchyme relativement épargné, indiquent nettement l'origine des grandes destructions caverneuses du sommet.

Ces îlots de tuberculose parcellaire de l'écorce, leur

répartition autour de l'axe des vaisseaux interlobulaires, leur dissémination montrent clairement que le processus tuberculeux qui a détruit le pôle supérieur du rein se continuait encore dans les zones moyennes où des embolies microbiennes plus récentes sont venues se fixer successivement.

L'intégrité relative du pôle inférieur est tout aussi favorable à cette manière de voir, car c'est un fait généralement signalé que cette prédominance des lésions de la tuberculose primitive sur l'un des pôles et principalement sur le pôle supérieur de l'organe. Tout concourt donc à établir que les lésions corticales ont été celles du début, et que nous sommes bien en présence d'un type de véritable lésion descendante d'origine sanguine.

D'ailleurs, à l'heure actuelle, l'ancienne doctrine de l'origine ascendante et urétéro-vésicale de l'infection tuberculeuse du rein paraît fortement compromise.

Au point de vue anatomique, on peut dire que tous les faits qui ont été fournis en faveur de cette conception sont sujets à de graves critiques. Il n'en existe pas un à notre connaissance qui soit à l'abri de la discussion.

D'autre part, au point de vue expérimental, la question paraît définitivement tranchée. Les expériences récentes de Baumgarten[1] nous apprennent, en effet, que s'il est facile de produire la tuberculose vésicale et prostatique par l'inoculation du testicule, il est au contraire impossible d'aboutir à une tuberculose rénale par l'inoculation de la vessie ou de la prostate. Les expériences de Bernard et Salomon[2] aboutissent aux mêmes conclusions. Jamais, dans ces tentatives, Baumgarten n'a vu le rein se prendre, même en créant de très larges altérations tuberculeuses de la muqueuse vésicale.

Les faits cliniques, anatomiques, et les considérations expérimentales nous autorisent donc à affirmer dans notre cas l'existence d'une tuberculose primitive. Seules, les

1. Baumgarten, Uber experimentelle urogenital Tuberkulose. (*Archiv f. klin. Chirurg.* Bd 63, p. 1119.)

2. Bernard et Salomon, Recherches sur la tuberculose rénale (*Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1904 et 1905.)

lésions du bassinet, des calices et des pyramides sembleraient, à première vue, être en contradiction avec cette manière de voir, mais cette contradiction, croyons-nous, n'est qu'apparente.

Sans doute, si l'on se reporte aux détails histologiques, on verra que les pyramides, très atteintes, le sont toutes dans une direction ascendante. Le sommet des papilles est le siège d'une ulcération qui va jusqu'à la cavernule; l'infiltration tuberculeuse se propage en s'atténuant incontestablement vers la base des pyramides, et toutes ces dispositions sembleront pouvoir être invoquées en faveur d'une propagation urétéro-rénale. Rien toutefois ne démontre nécessairement que ce soit l'uretère qui ait été le point de départ, et comme, d'autre part, cette supposition est en contradiction absolue avec l'histoire clinique et l'existence de foyers corticaux indépendants, il faut bien admettre qu'une infection tuberculeuse intra-rénale des papilles a pu être ici l'origine de lésions qui, par leur forme et leur répartition, rappellent celles qu'on a longtemps attribuées à la tuberculose urétérale ascendante.

Les lésions des pyramides que nous avons décrites sont donc simplement l'indice d'une réinoculation des pyramides sur place par le déversement du contenu caséeux des cavernes du sommet de l'organe. Oui, il existe à coup sûr une tuberculose ascendante des pyramides, mais elle est intrinsèque et consécutive à l'infection embolique du rein. Celui-ci a été frappé d'abord dans son écorce; des lésions destructives profondes l'ont rendu caverneux en un point, les papilles tout d'abord intactes, mais baignant dans les produits tuberculeux incessamment déversés, se sont inoculées à leur tour, une ulcération papillaire s'est développée, elle est devenue le point de départ d'une infection tuberculeuse nouvelle, créant ainsi une véritable tuberculose pyramidale ascendante, d'origine intrarénale.

Cette façon de concevoir les choses est absolument d'accord avec nos connaissances de pathologie générale et conforme aux dispositions anatomiques normales de la région. Le bacille tuberculeux, nous le savons, s'il envahit les

organes par la voie sanguine, s'y propage particulièrement par la voie lymphatique.

Le courant lymphatique est le principal agent de dissémination tuberculeuse et cela est particulièrement vrai pour le rein, comme Borrel[1] l'a bien démontré dans son étude sur la tuberculose rénale expérimentale. Baumgarten insiste sur ce fait : Le bacille tuberculeux, dit-il, étant immobile et n'ayant pas la force de pullulation des simples pyogènes, ne peut guère se déplacer dans un organe que suivant les grands courants d'excrétion ou les courants lymphatiques.

Existe-t-il donc dans le rein un système de vaisseaux absorbants qui seraient dirigés de la région papillaire vers la base des pyramides. L'anatomie normale nous répond par l'affirmative. Nous ne tiendrons pas compte ici des travaux déjà anciens de Ludwig et Zawarykin, qui croyaient avoir injecté dans le rein un système lymphatique des plus riches.

Ces auteurs sont tombés dans l'erreur commune à beaucoup d'histologistes de leur époque en injectant non seulement les vaisseaux, mais aussi toutes les fentes et fissures interstitielles du tissu conjonctif de l'organe.

Un travail plus récent de Stahr[2] nous fournit des renseignements plus précis. Cet auteur a pu injecter méthodiquement les voies lymphatiques de l'écorce et de la région médullaire; elles offrent, d'après lui, les dispositions suivantes :

Les capillaires de l'écorce rénale forment un réseau analogue à celui des capillaires sanguins; leur calibre est très irrégulier de 3, 6 à 8 μ. Ils se réunissent de distance à distance dans les rayons médullaires et forment alors des troncs de 12 μ environ, qui descendent directement vers la zone intermédiaire. Là ils s'abouchent directement dans de larges conduits arciformes de 18 à 30 μ qui, d'autre part, reçoivent également une série de canaux émergeant de la substance médullaire. Ces derniers traversent en ligne

1. Borrel, Tuberculose expérimentale du rein. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, t. VIII, p. 65.)
2. Stahr, Der Lymphapparat der Nieren. (*Archiv fur Anatomie und Entwickelungsgeschichte*, 1900, p. 41.)

droite la pyramide et présentent sur leur trajet de fines anastomoses avec des canalicules très déliés formant un réseau lymphatique médullaire. Stahr n'a pu injecter ce dernier réseau, mais, dit-il, les canaux droits des pyramides présentent sur leur trajet une série si abondante d'embouchures de canalicules plus ténus qu'il est bien certain qu'ils servent de collecteurs à un réseau vasculaire plus étendu. Ainsi, une seule grande voie réunit tous les lymphatiques du rein : c'est celle des gros vaisseaux arciformes siégeant dans la zone vasculaire. Il faut donc forcément que le courant lymphatique marche en sens inverse dans l'écorce et la région médullaire pour venir se déverser à la base des pyramides de Malpighi. Les régions papillaires et pyramidales qui nous intéressent sont par cela même pourvues d'une circulation lymphatique ascendante dont le courant se dirige du sommet vers la base de la pyramide, c'est-à-dire dans le sens même où s'est faite, dans notre cas, la propagation de l'infection tuberculeuse. Ces dispositions anatomiques normales nous fournissent une sorte de preuve *a posteriori* de l'exactitude de nos déductions pathologiques.

Nous n'ignorons pas que Bernard et Salomon, dans leur dernier mémoire, ont démontré que la propagation de la tuberculose, même après inoculation du bassinet, ne se produit jamais avec un uretère perméable.

Ces auteurs n'ont obtenu une inoculation du rein que par l'action combinée de l'infection et de la ligature de l'uretère.

Toutefois, il ne faut pas oublier que, dans notre cas, les conditions ne sont nullement comparables à celles de l'expérience de laboratoire, et si la propagation tuberculeuse du bassinet au rein ne se fait pas après quelques semaines ou quelques mois d'attente, rien ne prouve qu'elle ne puisse s'effectuer lorsque, pendant 7 années consécutives, les régions papillaires se trouvent en contact continu avec les produits tuberculeux. Notre malade ayant d'ailleurs présenté une ulcération vésicale périurétérale, et une lésion même de l'uretère, il est bien certain que ces circonstances ont dû entraîner un certain degré de stase urinaire, reproduisant

ainsi les conditions favorables à la propagation intrarénale rétrograde.

Un autre point nous reste à élucider. Parmi les lésions variées que nous avons décrites, quelle est la valeur de chacune d'elles, et quelle relation existe entre les altérations scléreuses, épithéliales et tuberculeuses?

La sclérose du rein, tout d'abord, prête à discussion, et la question se pose de savoir s'il y a quelque lien de subordination entre elle et l'infection tuberculeuse. Il ne saurait être question, dans le cas présent, d'une simple coïncidence d'une néphrite, d'un mal de Bright à reins kystiques et d'une tuberculose, pas plus qu'on ne saurait admettre la tuberculinisation accidentelle d'un rein polykystique congénital. La guérison et la survie du malade excluent absolument cette hypothèse. Si une simple coïncidence pouvait être invoquée, ce ne serait guère que celle d'une néphrite interstitielle unilatérale et d'une tuberculose rénale. Contre cette conception s'élèvent immédiatement les détails histologiques de notre observation. Les lésions scléreuses, en effet, n'ont, dans notre cas, ni la répartition, ni l'allure générale de celles d'une néphrite interstitielle. Une certaine analogie existe bien, mais la sclérose, dans notre rein, est beaucoup plus disséminée, plus parcellaire qu'on ne le voit d'ordinaire dans une néphrite. Tout le pôle inférieur de l'organe est indemne de toutes lésions interstitielles. Celles-ci se localisent autour des kystes, des glomérules, des foyers tuberculeux; elles déterminent une sclérose essentiellement irrégulière en plaques éparpillées et le plus souvent localisées autour des régions d'invasion ou de prolifération tuberculeuse. Cette liaison entre le processus tuberculeux et scléreux nous paraît si intime que nous n'hésitons pas à subordonner l'un à l'autre. Il ne faut pas oublier, d'ailleurs, que si les lésions scléreuses sont parvenues ici à un degré très avancé, la chronicité du mal peut être invoquée pour expliquer cet état. D'ailleurs, l'action sclérosante du bacille tuberculeux et de ses poisons est, aujourd'hui, bien connue; les observations de reins tuberculeux scléreux commencent à se multiplier et les récentes recherches expérimentales de

Bernard et Salomon[1] nous permettent, pour ainsi dire, de saisir sur le fait l'action sclérogène des poisons bacillaires.

Ces mêmes auteurs ont, d'autre part, reproduit, par l'éthéro-bacilline, des altérations épithéliales dont l'analogie avec celle que nous décrivons est frappante. Nous croyons même pouvoir conclure à une identité complète. La nécrose hyaline de Bernard et Salomon est absolument semblable à la dégénérescence hyaline que nous reproduisons dans notre figure 8 et paraît bien liée à la présence même du bacille dans les tissus. Nous trouvons, en effet, cette altération dans les reins tuberculeux, mais non pas dans la néphrite ordinaire des tuberculeux. Comme, d'autre part, les lésions épithéliales nécrotiques et la sclérose se trouvent toujours associée dans les mêmes régions de notre rein, nous voyons encore dans cette coïncidence une preuve de l'origine tuberculeuse de tous ces phénomènes.

Nous voyons donc que l'expérimentation a reproduit les deux ordres de lésions observées dans notre rein et il nous paraît ainsi légitime de définir le cas présent comme étant une néphrite scléro-épithéliale chronique d'origine tuberculeuse.

Reste la formation des kystes : nous ne saurions ici épuiser cette question, mais nous voulons simplement relever dans le cas particulier les dispositions pathologiques spéciales qui paraissent avoir favorisé la transformation kystique de l'organe.

Nous ferons remarquer, tout d'abord, qu'il existe à coup sûr dans notre rein des causes évidentes de grosse oblitération des canaux excréteurs principaux, entraînant forcément de la stase urinaire : ce sont les destructions partielles des tubes droits de la pyramide, leur compression par le tissu scléro-tuberculeux et leur envahissement par des bourgeons intracanaliculaires végétants. Ce remaniement des régions papillo-pyramidales doit certainement jouer un rôle dans les phénomènes d'ectasie tubulaire ; toutefois ce serait pécher

1. Bernard et Salomon, Recherches sur la tuberculose rénale. (*Journal de psychologie et de pathologie générale*, 1904, t. VI, p. 884 ; — Second mémoire, mars 1905, p. 302.)

contre les enseignements de la pathologie générale que de vouloir expliquer, par ce simple obstacle mécanique, la pathogénie des kystes. Une simple comparaison avec des états similaires du rein ou d'autres organes suffit pour mettre en évidence cette vérité.

L'oblitération partielle ou totale des voies d'excrétions rénales se trouve réalisée dans bien des conditions ; l'hydronéphrose par compression ou oblitération urétérale n'aboutit cependant jamais à la production de véritables kystes intrarénaux. L'expérimentation est tout aussi affirmative à ce sujet; et ni Straus et Germont en liant l'uretère, ni, plus récemment, Petterson en liant, Tollens[1] en cautérisant la papille rénale dans le bassinet même, n'ont pu produire les transformations kystiques tubulaires. Le rein se sclérose et s'atrophie. Les capsules de Bowmann parfois se dilatent, c'est le seul résultat de ces tentatives.

Cependant, d'autre part, il est incontestable que l'oblitération canaliculaire paraît jouer un rôle au moins adjuvant dans le développement des ectasies glandulaires. Dans l'histoire pathologique de certaines glandes, le pancréas, les glandes salivaires, la coïncidence de l'oblitération calculeuse et des productions kystiques est indéniable. L'obstacle même peut provenir d'une simple végétation des tissus comme dans l'adénome intracanaliculaire du sein ou l'épithélioma dendritique, qui tous deux se compliquent si souvent d'ectasies aciniques et de kystes véritables. Dans l'adénome en particulier, la disposition des grosses végétations intracanaliculaires rappelle en quelque sorte les bourgeons tuberculeux qui, dans notre cas, envahissent les tubes droits de la pyramide. Il ne faut pas oublier toutefois que l'obstacle mécanique ne joue encore, dans tous ces cas, qu'un rôle indirect.

Dans le pancréas, comme dans toutes les glandes en général, la ligature aseptique du canal excréteur ne produit pas de kystes, et si ceux-ci apparaissent dans la calculose, c'est que la pierre enclavée agit comme agent de trauma-

1. Tollens, Ueber die Folgen der Markkegel Obliteration der Kaninchen-Niere. (*Virchow's Archiv*, 1904, Bd 177, p. 477-485.)

tisme et d'inoculation locale, en même temps que la stase favorise les migrations bactériennes. C'est l'infection ascendante entraînant l'inflammation et, plus tard, la sclérose péricanaliculaire et interstitielle qui, en dernier lieu, produit les altérations kystiques qui sont ainsi directement sous la dépendance des lésions de sclérose interacineuse de l'organe. Or, c'est précisément cet ordre de lésions qui domine dans notre rein. Nous placerons donc la transformation kystique dans le cas présent sous la dépendance immédiate du processus sclérogène qui, lui-même, dérive de l'infection bacillaire et nous ne considérerons les lésions destructives et oblitérantes des pyramides que comme des conditions seulement adjuvantes de la production des kystes.

Nous ne saurions, ici, insister davantage sur cette question de pathologie générale; il nous suffit d'avoir démontré, croyons-nous, que le rein que nous venons de décrire n'est point frappé de lésions disparates accidentellement réunies, mais qu'il est le siège d'un processus pathologique univoque et que toutes ses altérations se sont développées sous l'influence d'une seule et même cause, à savoir : l'infection bacillaire.

CONCLUSIONS

1° Il faut bannir de la pathologie rénale le terme de rein kystique tuberculeux appliqué à de vieilles lésions caverneuses ou hydronéphrotiques qui peuvent se produire au cours de la tuberculose et aboutir à des transformations pseudo-kystiques, mais non pas à la production de kystes intra-rénaux véritables.

2° Il existe une forme spéciale de tuberculose chirurgicale primitive qui seule mérite le nom de *rein tuberculeux polykystique;* c'est celle que nous venons de décrire.

Cette forme ne paraît pas avoir été signalée jusqu'ici par les auteurs. Elle est remarquable cliniquement par sa très longue durée, sa chronicité; anatomiquement par l'hypertrophie du rein et l'abondance des kystes qui donnent à l'organe, à première vue, une ressemblance avec le rein polykystique congénital.

3° Le rein polykystique tuberculeux a, pour caractères histologiques, des lésions très complexes qui débutent par l'embolie bacillaire et la tuberculose corticale, se continuent par l'envahissement ascendant et secondaire des pyramides et se terminent par des transformations scléro-épithéliales et kystiques, telles que nous les avons décrites. La réinoculation des papilles détermine dans les pyramides une *tuberculose juxta et intracanaliculaire végétante à propagation ascendante*.

La propagation ascendante se fait par voie lymphatique, mais non par voie canaliculaire.

4° Les lésions scléreuses, kystiques et épithéliales sont bien sous la dépendance directe de l'invasion et de la dissémination bacillaire. Il ne s'agit pas, dans notre cas, d'une simple coïncidence de tuberculose rénale et d'ancienne néphrite interstitielle, mais bien d'un processus univoque, d'une forme spéciale de tuberculose rénale chronique, dont toutes les altérations ressortissent à une même cause : la présence du bacille dans les tissus du rein.

5° Les lésions épithéliales de dégénérescence hyaline que nous avons décrites sont identiques à celles produites expérimentalement par l'éthéro-bacilline de Bernard et Salomon.

Il n'est pas exact de considérer en toutes circonstances la production des boules sarcodiques dans les épithéliums rénaux comme purement artificielle et résultant de l'action des fixateurs. La production des boules sarcodiques est, dans certains cas, parfaitement pathologique; elle est l'expression d'une surhydratation protoplasmique, d'un état vacuolaire que l'on retrouve d'ailleurs dans beaucoup d'autres organes et de tissus pathologiques. Ce n'est autre chose qu'une véritable dégénérescence hydropique du protoplasme de la cellule rénale.

Au point de vue clinique, la connaissance du rein polykystique tuberculeux est importante, parce que la ressemblance de cette forme spéciale de tuberculose avec le rein polykystique congénital pourrait arrêter l'opérateur qui, pour la première fois, aurait en main un organe aussi profondément modifié.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IX

Fig. 1. — Coupe d'ensemble de toute l'épaisseur du parenchyme, pyramide et substance corticale. (Grossissement 1/3.)

Montrant : une ulcération papillaire, *a*; le parenchyme pyramidal et cortical criblé de kystes, *c, c*; deux kystes *c'-c'* de la région pyramidale sont partiellement envahis par la tuberculose. Les autres sont tous à parois minces. Le grand kyste de la surface a été privé de sa moitié superficielle pour faciliter la coupe.

Fig. 2. — Région corticale au voisinage d'une colonne de Ferrein et de la région vasculaire. (Grossissement 1/200.)

Type de vieille sclérose avec un foyer d'infiltration aigu, *f*; on trouve de ces régions disséminées de toute part dans le rein. Les épithéliums des tubes, *b*, commencent ici à subir la transformation hyaline; cellules grosses — comme rigides — claires, ayant déjà perdu par endroits leurs noyaux et leurs limites cellulaires.

Fig. 3. — Tuberculose juxta-canaliculaire de la région pyramidale. (Grossissement 1/130.)

Tube droit, *l*, contre la paroi duquel se développe un follicule tuberculeux, *n*, avec cellule géante, *m*. Les fibrilles connectives fondent et disparaissent dans la zone d'envahissement tuberculeux.

Fig. 4. — Tuberculose intra-canaliculaire végétante. (Grossissement 1/130.)

Bourgeon tuberculeux, *p*, avec cellule géante, *q*, ayant détruit la paroi du canalicule, *l*, et végétant dans l'intérieur du canal.

Fig. 5. — Bourgeon intra-canaliculaire végétant avec cellule géante centrale, *r*. Coupe d'un bourgeon obstruant partiellement un canal collecteur au voisinage de la papille.

Fig. 6. — Type de périglomérulite avec épaississement de la capsule de Bowmann, *s*.

t, tissu interstitiel en voie d'inflammation, autour du glomérule. En *s*, on voit un petit lambeau de cellules endothéliales qui, ayant basculé dans la coupe, paraît en profil un peu oblique.

Fig. 7. — Tube du labyrinthe présentant la formation de boules claires sarcodiques.

En *y*, une boule émerge de la cellule épithéliale, *v*, vacuoles diverses autour du noyau, ou sur son côté, ou dans la base de la cellule. Ce sont ces vacuoles qui forment les boules sarcodiques qui viennent tomber dans le canal.

Fig. 8. — Dégénérescence ou transformation hyaline des cellules épithéliales dans un tube contourné.

Les cellules homogènes perdent leurs limites et leurs noyaux et fusionnent en plaques, *z*, qui remplissent la lumière du canal. Cette altération se rencontre principalement dans les régions scléreuses du rein.

IV

LA LEUCOCYTOSE DIGESTIV

SA VALEUR DIAGNOSTIQUE

PAR

P. VANSTENBERGHE et **M. BRETON**

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Lille.

Chef de clinique médicale à la Faculté de médecine de Lille.

On sait depuis longtemps que pendant la période digestive, il existe, chez l'homme sain, une augmentation du nombre des globules blancs. Cette leucocytose a été l'objet de nombreuses recherches des physiologistes qui, presque tous, en ont admis l'existence. Muller le premier, en 1890, essaye de tirer de l'étude de ce phénomène un élément de diagnostic précoce pour le cancer de l'estomac,

Ses conclusions sont successivement adoptées et combattues; actuellement encore, il n'est pas possible de se faire une opinion en présence des résultats contradictoires obtenus.

Toutes les études sur ce sujet ont été faites à l'étranger.

L'absence de travaux français nous engage à relater les observations que nous avons recueillies à la clinique de M. le professeur Combemale, à l'hôpital de la Charité.

Nous ferons tout d'abord une revue générale de la question, résumant les données des divers auteurs qui s'en sont occupés; dans une deuxième partie, nous exposerons les résultats que nous avons obtenus chez l'homme sain et dans différents états pathologiques, nous attachant principalement à étudier la valeur diagnostique de ce phénomène au cours du cancer de l'estomac.

HISTORIQUE

L'existence d'une leucocytose post-digestive est connue depuis longtemps. Nasse, en 1850, signala, le premier, l'influence de l'absorption de nourriture sur la composition du sang ; ses recherches furent bientôt confirmées par celles de Hirt, Moleschott, Marfels, de De Pury, de Sorensen et Virchow. Cette notion établie fut rapidement vulgarisée en physiologie par de nombreux auteurs. En France, Malassez, Grancher, Dubrisay, Bouchut, Hayem et Dupérié notèrent les variations de l'équilibre leucocytaire, au cours des états normaux et pathologiques ; en Allemagne, Halla, à l'aide de l'appareil de Nachet, constata la présence d'une leucocytose digestive. Dans divers travaux intéressant cette question, Jaksch, Gräber, Samuel, Pée et Grigorescu établissent le pourcentage des globules rouges et blancs, avant et après le repas ; mais le taux leucocytaire ne fut rigoureusement noté que beaucoup plus tard. En 1890, Limbeck, avec une technique parfaite, trouva dans 12 cas, chez l'homme sain, 12 résultats positifs. Reinert, en établissant sur lui-même l'élévation globulaire post-digestive, et cela pendant plusieurs jours, obtint une élévation maximale, 4 heures après le repas de midi. Chaque prise de nourriture provoquait d'ailleurs un accroissement. Ce dernier résultat fut confirmé par Schultze, Burian et Schürr, etc. Schiff, Japha, Durante, Grégor et Schwinge, notèrent semblable leucocytose chez l'enfant bien portant.

La leucocytose digestive était donc constatée à tous les âges de la vie, mais il restait à savoir si elle ne subissait pas l'influence de certaines conditions physiologiques. On sut d'abord que les enfants réagissaient mieux que les adultes, les adultes que les vieillards. On vit aussi que, chez le nourrisson, la première prise de lait était suivie de l'élévation maximale des globules blancs (Schiff). On connut enfin l'influence de l'alimentation. Dupérié avait déjà signalé l'action du lait, des aliments gras, des végétaux sur la production de la leucocytose. Achard et Lœper notèrent la poly-

nucléose consécutive à un régime lacté absolu. Ce furent surtout les médecins de l'école de Dorpat, Bougaewsky, Zang et Ouvarof, qui consacrèrent leurs travaux à cette question. Ils virent que les aliments les plus riches en phosphore provoquaient la plus forte élévation globulaire. Tichonow, reprenant chez l'homme sain les expériences de Bougaewsky, établit la courbe leucocytaire aux différentes heures de la journée. Horbaczewsky, puis Hartung constatèrent que la nucléine en ingestions avait une influence très nette sur la leucocytose digestive. Ce fait était intéressant à rapprocher de la leucocytose provoquée par les injections de nucléine dans les séreuses.

Le rapide exposé historique que nous venons de faire plaide en faveur de la constance du phénomène de la leucocytose digestive. Il nous faut ajouter qu'une opinion contraire s'est fait jour et a trouvé des défenseurs. Malassez n'a pas constaté l'existence de la leucocytose après ingestion d'aliments solides. Grancher a soutenu que le nombre des leucocytes variait indépendamment de l'absorption de nourritures. Halla et Reinecke ont fait de semblables constatations et ce dernier a nié complètement l'accroissement du taux des globules blancs. Rieder ne l'a trouvée que 17 fois sur 23 adultes, Burian et Schürr, 11 fois sur 13 cas. Gregor, Japha et Durante ont obtenu chez les enfants des résultats contradictoires. Du reste Japha, dans une revue très complète de la question, a fait une part considérable aux variations, normales et indépendantes de la digestion, de l'équilibre leucocytaire. Ces variations seraient assimilables, d'après cet auteur, à celles qui se manifestent pour toutes les fonctions de l'organisme (nombre des pulsations, des mouvements respiratoires, etc.).

Il résulte donc que l'accord n'est pas complet entre tous ceux qui ont étudié la leucocytose digestive physiologique. Les uns l'admettent sans conteste, les autres en soumettent la production à certaines modifications biologiques, d'autres la rejettent. De l'ensemble de ces opinions, il semble donc logique de conclure à la fréquence du phénomène, mais non à sa constance.

La même incertitude plane-t-elle sur l'existence de cette leucocytose dans les états pathologiques? Muller, le premier, en 1890, constata l'absence du phénomène au cours du carcinome stomacal et conclut à l'importanee de ce signe dans le diagnostic précoce de la maladie. En 1895, deux travaux parurent simultanément. L'un était dû à Schneyer, l'autre à Hartung. Les deux observateurs constatèrent la présence de la leucocytose dans l'ulcère, l'absence dans le cancer. Hassmann admit la non-valeur du procédé, bien que n'ayant étudié que deux malades; Burian et Schürr, Capps et Cabot, Hoffman virent que la leucocytose manquait dans les cas de tumeur maligne, mais qu'elle était aussi exceptionnellement absente dans les gastrites avec hypo-acidité. Pour ce dernier auteur, le phénomène était lié à la présence ou à la disparition de l'acide chlorhydrique libre. Ces conclusions furent adoptées par Cheadbourne, en 1898, puis par Jez. Osler et Mac Crae, Douglas proclamèrent l'incertitude de la méthode et restèrent indécis sur sa valeur diagnostique.

Depuis 1902, rien n'a été publié sur la question. Mouisset et Tolot, dans leur article de la *Revue de médecine* (Hématologie du cancer de l'estomac), ne se sont pas occupés de la leucocytose digestive. Bezançon et Labbé, dans leur récent traité d'hématologie, ont fait une revue à peu près complète du sujet que nous étudions et ont conclu au peu de valeur du procédé pour l'établissement d'un diagnostic précoce.

En présence de la multitude des opinions émises, tant au point de vue physiologique que pathologique, il n'était pas étonnant que l'interprétation du phénomène eût donné lieu à des théories en apparence très différentes. Une explication d'ordre anatomique avait été fournie par Hofmeister. Cet auteur admettait que l'absorption des substances albuminoïdes produisait l'hypergénèse du tissu lymphoïde de l'intestin; les cellules de ce tissu, reprises par les lymphatiques, étaient déversées ensuite dans la circulation. Heidenhain objecta que la teneur en globules du chyle contenu dans le canal thoracique ne variait pas *post prandium* Pohl, au contraire, contesta que le canal thoracique fût la seule voie d'accès des globules néoformés vers l'appareil

circulatoire et attribua en grande partie ce rôle aux veines intestinales. Cette théorie fut battue en brèche par les expériences de Burian et Schürr qui montrèrent que l'augmentation globulaire et la peptonisation ne marchent pas de pair. Au chiffre maximum de globules blancs, jamais n'a correspondu une élimination plus considérable d'azote par l'urine.

La cause réelle du phénomène devait être cherchée ailleurs. Burian et Schürr, dont nous venons de parler, comparèrent la leucocytose digestive à toutes les leucocytoses infectieuses connues. Il s'agissait, suivant eux, d'un processus de réaction contre les substances nuisibles introduites dans le sang avec les produits d'élaboration des aliments. Löwit appuya cette opinion en montrant que les produits de la peptonisation étaient d'actifs agents de désintégration cellulaire et que celle-ci était vite suivie d'une multiplication de globules blancs. Gregor, puis Rieder admirent enfin que la leucocytose post-digestive était due à la chimiotaxie cellulaire, suscitée par la présence à ce moment, dans le sang, de produits digérés et de substances digestives. La polynucléose souvent constatée était en faveur de cette opinion et les follicules lymphatiques n'avaient plus rien à voir avec le phénomène, à moins qu'ils ne puissent produire, comme l'admettaient certains auteurs (Lengemann), le polynucléaire du sang.

Nous conclurons qu'il est logique de penser que l'apparition d'une quantité plus considérable de leucocytes dans le sang, pendant la période digestive, est due à la production de substances nouvelles, soit destructives des globules blancs, soit excitatives des organes hématopoiétiques. La leucocytose digestive physiologique est absolument comparable à celle que les microbes et leurs toxines produisent quand ils se développent dans l'organisme.

RECHERCHES PERSONNELLES

A. — *Technique.*

Toutes nos numérations ont été faites avec l'appareil de Hayem. Le sujet est à jeun depuis la veille. On lui prend

2 millimètres cubes de sang que l'on mélange aussitôt à 500 millimètres cubes d'une solution d'acide acétique teintée par le bleu de méthylène. Le mélange est fait dans de petits tubes bouchés. On peut le transporter facilement et faire la numération soit de suite, soit quelques heures après. Il suffit d'agiter le liquide avec une palette pour le rendre homogène. Les hématies ont disparu; les leucocytes au contraire sont extrêmement visibles. Leur noyau est coloré et il est ainsi très facile de distinguer la variété de leucocyte rencontré.

Chose importante, les leucocytes se conservent admirablement dans cette solution; les numérations pratiquées de suite ou seulement plusieurs heures après la prise donnent des résultats identiques.

La numération se fait avec la cellule de Hayem. La partie qui porte la lentille condensatrice et le carré est fixée à une monture spéciale et centrée, une fois pour toutes, sur le microscope. On peut ainsi changer rapidement les préparations et se servir pendant la numération d'une platine mobile, ce qui augmente beaucoup l'exactitude de la méthode. On compte 40 carrés et cela plusieurs fois de suite dans des préparations différentes. Il nous est souvent arrivé de faire ainsi séparément des numérations et de trouver chaque fois un nombre de leucocytes identique ou très sensiblement voisin.

Pour étudier la leucocytose physiologique, nous avons fait une série de numérations à différentes heures de la journée. Chez les malades après de nombreux examens, nous avons constaté avec la majorité des auteurs qu'il était inutile de multiplier les prises de sang. Si, en effet, 2 heures après le repas, il n'y a pas de leucocytose, 3 et 4 heures après on n'en trouvera pas davantage.

Donc, en pratique courante, il nous paraît nécessaire de procéder de la façon suivante : faire la première prise de sang le matin à jeun; faire prendre au sujet immédiatement un repas comprenant pain et lait; 2 heures après recueillir 2 millimètres cubes de sang.

Les échantillons se conservent suffisamment bien pour

que l'on puisse les envoyer au laboratoire où l'on fera la numération.

B. — *Leucocytose digestive chez l'homme sain.*

Les expériences que nous avons faites ont eu pour but de contrôler l'existence d'une leucocytose digestive et de rechercher la moyenne de l'augmentation globulaire chez l'homme sain, *post prandium*.

Nous nous sommes fait une règle de ne pas modifier les conditions normales d'existence et de régime du sujet. Nous avons recueilli le sang avant le petit déjeuner du matin, 2 heures après celui-ci, à midi avant le déjeuner, enfin 4 heures après ce dernier. Nous avons attendu 2 heures après le premier repas, pour prélever le sang, car, ainsi que nous l'avons dit plus haut, l'élévation du taux des globules blancs atteint alors son maximum. Sur quatre sujets normaux, nous avons constaté quatre fois une leucocytose digestive. Celle-ci varie entre 3 et 6000; le nombre primitif pouvant doubler. Dans tous les cas, l'augmentation porte indifféremment sur les poly- et les mononucléaires. Voici un tableau résumant ces résultats :

SUJET A.

A jeun (8 heures du matin) . .	4650	mononucléaires	17 p. 100
		polynucléaires	83 —
2 heures après le 1er déjeuner.	10850	mononucléaires	20 p. 100
		polynucléaires	80 —
A midi.	9300	mononucléaires	17 p. 100
		polynucléaires	83 —
A 6 heures du soir	4650	mononucléaires	17 p. 100
		polynucléaires	83 —

SUJET B.

A jeun (8 heures du matin) . .	6100	mononucléaires	29 p. 100
		polynucléaires	61 —
2 heures après le 1er déjeuner.	12400	mononucléaires	50 p. 100
		polynucléaires	50 —
A midi.	9920	mononucléaires	43 p. 100
		polynucléaires	57 —
A 6 heures du soir	4650	mononucléaires	24 p. 100
		polynucléaires	66 —

SUJET C.

A jeun (8 heures du matin) . .	6200	mononucléaires	13	p. 100
		polynucléaires	87	—
2 heures après le 1er déjeuner.	9300	mononucléaires	30	p. 100
		polynucléaires	70	—
A midi.	7750	mononucléaires	20	p. 100
		polynucléaires	80	—
A 6 heures du soir	3100	mononucléaires	25	p. 100
		polynucléaires	75	—

SUJET D.

A jeun (8 heures du matin) . .	7750	mononucléaires	40	p. 100
		polynucléaires	60	—
2 heures après le 1er déjeuner.	10850	mononucléaires	43	p. 100
		polynucléaires	57	—

Il est donc évident qu'une augmentation globulaire suit généralement chaque ingestion. Cette leucocytose n'entraîne pas une élévation appréciable du nombre des globules rouges. Nous nous sommes assurés de l'exactitude de cette donnée, en procédant à des numérations répétées à différentes heures de la journée. En comparant entre eux les résultats des numérations faites 4 à 5 heures après le repas du matin, et ceux obtenus à la fin de la journée, nous avons été frappés d'un fait intéressant à signaler : il n'y a nulle comparaison entre le taux des globules comptés à midi et au soir, bien que la distance qui sépare les deux examens du dernier repas soit sensiblement égale. Dans les quatre cas, le taux reste élevé au milieu de la journée et s'abaisse pour atteindre un minimum vers le soir.

En répétant plusieurs fois sur la même personne et dans des conditions analogues l'examen du sang, les résultats ont été identiques. Nous en avons conclu qu'indépendamment de toute influence digestive, il y avait aux différentes heures de la journée des changements dans la formule leucocytaire de l'individu, celles-ci étant sans doute sous la dépendance des habitudes acquises et des besoins physiologiques. Nous avons fait jeûner deux des sujets nous ayant déjà fourni les premiers résultats et leur courbe leucocytaire a pleinement confirmé notre manière de voir.

Voici un tableau plus démonstratif que toute explication :

SUJET A.

A jeun (8 heures du matin). . .	5270	polynucléaires	70	p. 100
		mononucléaires	30	—
A jeun (10 heures du matin) . .	6820	polynucléaires	85	—
		mononucléaires	15	—
A jeun (midi)	7750	polynucléaires	60	—
		mononucléaires	40	—
4 heures après le repas de midi.	5600	polynucléaires	70	—
		mononucléaires	30	—

SUJET B.

A jeun (8 heures du matin). . .	4030	polynucléaires	30	p. 100
		mononucléaires	70	—
A jeun (10 heures du matin) . .	6200	polynucléaires	50	—
		mononucléaires	50	—
A jeun (midi)	6200	polynucléaires	55	—
		mononucléaires	45	—
4 heures après le repas de midi.	4650	polynucléaires	70	—
		mononucléaires	30	—

Il ne peut être tiré de conclusion de deux faits isolés, mais ces faits constatés à plusieurs reprises chez les mêmes sujets nous ont semblé avoir quelque valeur. Les résultats acquis sont donc les suivants : Il existe normalement à l'état de jeûne et aux différentes heures du jour des variations leucocytaires; la polynucléose est plus marquée à l'état de jeûne qu'après un repas. L'élévation globale n'atteint jamais cependant le taux constaté lorsque l'individu mange et n'abandonne aucune de ses habitudes d'existence. Nous pensons donc que la leucocytose digestive est un fait normal qui doit être observé habituellement chez l'individu sain. Nous appelons leucocytose digestive une élévation globulaire dépassant au moins du tiers, parfois de moitié, le taux primitif. Nous insistons sur ce chiffre et sur la surélévation de nombre, car nous voulons éviter toute cause d'erreur dans l'interprétation du phénomène. Nous ajouterons que la nature de la réaction leucocytaire provoquée par la digestion est discutée : la plupart des observateurs ont constaté une polynucléose (Japha, Rieder, etc.). Seul Max Carstanjen

arrive à des résultats différents : pour lui, le taux des polynucléaires s'abaisse progressivement, tandis que celui des lymphocytes augmente. Quatre heures après le repas, l'hypopolynucléose est à son acmé.

Nos numérations nous montrent qu'il y a normalement après le repas augmentation du type des mononucléaires; celui des polynucléaires ne varie pas ou varie peu. Chez l'homme à jeun, au contraire, la faible augmentation constatée au cours de la journée porte sur les polynucléaires.

C. — *Leucocytose digestive dans les différents états pathologiques.*

L'étude que nous avons entreprise ayant surtout pour but d'étudier la leucocytose digestive au cours des maladies de l'estomac, nous signalerons d'abord les résultats obtenus dans ces affections. Tous les sujets que nous avons soumis à l'épreuve ont été observés aux mêmes heures de la journée. Systématiquement, nous les avons mis à la diète pendant 16 heures. Ceux présentant des phénomènes de stase gastrique ont été nourris 24 et 36 heures par voie rectale, pour éviter toute cause d'erreur résultant de rétention ou de fermentation anormale. Au besoin, nous avons eu recours au lavage à l'aide de la sonde et nous nous sommes assurés ainsi que nos résultats ne puissent être faussés.

Les 13 cas de *cancer d'estomac* que nous rapportons ont eu leur diagnostic contrôlé non seulement par la marche clinique de la maladie, mais encore par l'examen radioscopique, par l'intervention chirurgicale ou par la nécropsie qui a suivi l'issue fatale. Nous ajouterons pour chaque cas quelques mots d'observation :

Observation I. — Femme de 58 ans, entrée le 8 février 1905, dans un état d'émaciation profond, teinte jaune paille de la face, adénopathie dans les fosses sus-claviculaires : ganglion de Troisier, œdème des jambes, tumeur de l'estomac palpable. Mort le 15 février.

L'autopsie montre l'existence d'un *cancer de l'estomac généralisé au foie et au péritoine.*

Leucocytose digestive. A jeun : 18600	mononucléaires	17 p. 100
	polynucléaires	83 —
— 2 h. après le repas : 17050	mononucléaires	9 p. 100
	polynucléaires	91 —

Obs. II. — Homme de 52 ans, entré le 17 février 1905. Entérite muco-membraneuse depuis huit ans. Signes de sténose pylorique depuis six mois : estomac dilaté, régurgitations fréquentes. Perte de poids (30 livres en six mois). Tumeur pylorique palpable. Opéré de gastro-entérostomie, le 22 mars 1905, dans le service de M. le professeur Dubar. *Cancer du pylore avec envahissement ganglionnaire.*

Leucocytose digestive. A jeun : 4650	mononucléaires	47 p. 100
	polynucléaires	53 —
— Après le repas : 3100	mononucléaires	50 p. 100
	polynucléaires	50 —

Obs. III. — Femme de 48 ans, maigrissant, présentant des troubles digestifs depuis plus de six mois. Hématémèse. Melæna, *tumeur de l'estomac* et *du foie*, très perceptible à la palpation. Examinée le 18 février. Vient de faire une phlébite du membre inférieur droit.

Leucocytose digestive. A jeun : 6200	mononucléaires	50 p. 100
	polynucléaires	50 —
— 2 h. après le repas : 3100	mononucléaires	10 p. 100
	polynucléaires	90 —

Obs. IV. — Homme de 32 ans, atteint de rétrécissement œsophagien bas situé, constaté par la radioscopie. Amaigrissement. Hématémèse, melæna, cachexie. *Tumeur de l'estomac* perceptible au toucher manuel de l'épigastre.

Leucocytose digestive. A jeun : 18600.
— 2 heures après le repas : 15500.

Obs. V. — Homme de 44 ans. Douleurs gastriques. Melæna, hématémèse, absence d'acide chlorhydrique libre. Cachexie. Mort deux mois après l'entrée à l'hôpital. *Cancer du pylore*, infiltré dans les parois, sans ulcérations de la muqueuse.

Leucocytose digestive. A jeun : 18860.
— 2 heures après le repas : 15700.

Obs. VI. — Homme de [illegible] ans. A présenté, deux ans durant, des signes de rétrécissement du cardia. Cachexie. Mort le 3 avril 1905. *Cancer [illegible] de l'estomac* répondant microscopiquement et macroscopiquement au terme de linite plastique.

Leucocytose digestive. A jeun :	18600	mononucléaires	34 p. 100
		polynucléaires	66 —
— 2 h. après le repas :	17050	mononucléaires	18 p. 100
		polynucléaires	82 —

Obs. VII. — Décembre 1904. Homme de 39 ans. Signes de péritonite cancéreuse; le passé gastrique est très chargé. hématémèse, melæna, etc. Mort à l'hôpital deux jours après son entrée. *Carcinose généralisée aux viscères abdominaux.*

Leucocytose digestive. A jeun :	12400	polynucléaires	62 p. 100
		mononucléaires	38 —
— 2 h. après le repas :	10850	polynucléaires	71 p. 100
		mononucléaires	29 —

Obs. VIII. — Homme de 54 ans, entré à l'hôpital en janvier 1905. Symptômes de cancer d'estomac. Adénopathie généralisée. Vomissement, hématémèse, mélæna. *Rétrécissement au niveau du cardia*, constaté à la radiographie. L'évolution est lente, mais continue; actuellement le malade est très émacié.

Leucocytose digestive :

1er examen (janv. 1905). A jeun :	13950	polynucléaires	88 p. 100
		mononucléaires	12 —
— 2 h. après le repas :	16000	polynucléaires	77 p. 100
		mononucléaires	23 —
2e examen (février 1905). A jeun :	9300	polynucléaires	70 p. 100
		mononucléaires	30 —
— 2 h. après le repas :	12400	polynucléaires	75 p. 100
		mononucléaires	25 —
3e examen (mars 1905). A jeun :	10850	polynucléaires	78 p. 100
		mononucléaires	22 —
— 2 h. après le repas :	10850	polynucléaires	82 p. 100
		mononucléaires	18 —
4e examen (avril 1905). A jeun :	17050	polynucléaires	65 p. 100
		mononucléaires	35 —
— Après le repas :	15500	polynucléaires	80 p. 100
		mononucléaires	20 —

Obs. IX. — Homme de 52 ans. Symptômes anciens de sténose pylorique après antécédents d'ulcère stomacal. Mort à l'hôpital. *Néoplasme* du pylore constaté à l'autopsie.

Leucocytose digestive. A jeun : 15500.
— 2 heures après le repas : 15500.

Obs. X. — Homme de 58 ans, entré à l'hôpital en état d'émaciation avancée. Mort huit jours après. *Cancer de l'estomac bourgeonnant*, ayant envahi le foie.

Leucocytose digestive.	A jeun : 8370	polynucléaires	85 p. 100
		mononucléaires	15 —
—	Après le repas : 6820	polynucléaires	62 p. 100
		mononucléaires	38 —

Obs. XI. — Homme de 47 ans, atteint de *cancer stomacal*. Meurt de cachexie.

Leucocytose digestive.	A jeun : 8370	mononucléaires	16 p. 100
		polynucléaires	84 —
—	Après le repas : 6820	mononucléaires	44 p. 100
		polynucléaires	56 —

Obs. XII. — *Sténose pylorique*, observée dans le service de M. le professeur Folet, opérée et reconnue de nature néoplasique.

Leucocytose digestive.	A jeun : 13950	mononucléaires	30 p. 100
		polynucléaires	70 —
—	2 h. après le repas : 13950	mononucléaires	13 p. 100
		polynucléaires	87 —

Obs. XIII. — *Cancer de l'estomac*. Homme de 63 ans. Stade de tumeur et de cachexie. Intolérance stomacale complète. Évolution très rapide.

Leucocytose digestive.	A jeun : 10850	mononucléaires	43 p. 100
		polynucléaires	57 —
—	2 h. après le repas : 10850	mononucléaires	15 p. 100
		polynucléaires	85 —

En résumé, sur 13 malades observés, nous avons constaté 12 fois l'absence de leucocytose digestive; une seule fois le résultat a été douteux. Nous ferons observer, au sujet de ce dernier cas (obs. VIII), que le malade, atteint de sténose œsophagienne, a présenté très tardivement des symptômes gastriques. A ce moment, coïncidence curieuse, l'examen de la leucocytose digestive, répétée à deux reprises, a été négatif[1]. Dans tous ces cas typiques, l'absence de leucocytose digestive a été notée. Dans 2 autres cas cliniquement douteux (nous citerons spécialement l'observation II), l'intervention a conclu en faveur du néoplasme, bien que les symptômes eussent plutôt fait présager une gastro-névrose.

Nous pensons utile d'indiquer dans un tableau synop-

1. Notre travail était terminé, quand le malade a succombé. L'autopsie a révélé l'existence d'un cancer de la portion inférieure de l'œsophage, avec propagation toute récente au cardia, et envahissement secondaire du foie.

tique les résultats obtenus par les auteurs qui se sont occupés de ce nouveau procédé de diagnostic au cours du cancer stomacal. Au total, sur 163 cas, l'épreuve a été négative 131 fois, positive 29 fois.

Noms des auteurs.	Nombre de malades observés.	Résultat négatif absence de leucocytose.	Résultat positif présence de leucocytose.
Muller	5	5	0
Schneyer.	18	18	0
Hartung.	10	10	0
Hassmann.	2	0	2
Burian et Schürr	3	0	3
Capps et Cabot	37	34	3
Hoffmann.	24	22	2
Cheadbourne	10	9	1
Jèz	8	8	0
Osler et Mac Crae	22	12	10
Douglas.	11	4	7
Vanstenberghe et Breton.	13	12	1

Il était indispensable, pour contrôler la valeur du procédé, de rechercher si l'absence de leucocytose digestive, était un fait spécial aux cancers de l'estomac, ou si ce phénomène n'était pas commun à toutes les affections viscérales néoplasiques. Nous avons recueilli trois observations de malades, atteints de tumeurs du foie, sans généralisation à l'estomac. L'issue fatale a confirmé le diagnostic. L'examen n'a pas décelé de leucocytose digestive.

Diagnostic établi par nécropsie.	Leucocytose av. le repas.	Leucocytose ap. le repas.	Résultat positif (en plus).	Résultat négatif (en moins).
Cancer primitif du foie	11160	9000	»	2100
Cancer second. du foie (tête du pancréas).	17650	12400	»	5210
Cancer second. du foie (épiploon) .	17050	13950	»	3100

Cette constatation tend à prouver que les affections néoplasiques qui lèsent gravement la muqueuse stomacale et les organes annexes de l'appareil digestif, foie (pancréas, peut-être), suppriment, en même temps que la fonction, la réaction leucocytaire pendant la période digestive. En faveur

de cette théorie, la plupart des auteurs ont soutenu que l'absence de peptonisation au cours du cancer gastrique suffisait à expliquer la disparition de la leucocytose (Muller). Schneyer, Cheadbourne et Hoffman ont voulu établir un parallélisme entre la disparition de l'acide chlorhydrique libre et l'absence de réaction leucocytaire. Seuls, Jez et Hartung soutiennent qu'il n'y a nullement relation de cause à effet : l'un voit dans l'état de la muqueuse gastrique et de son appareil lymphoïde, l'explication du phénomène; l'autre émet l'hypothèse d'une action spéciale du cancer sur les organes hématopoiétiques. Les faits suivants sont en contradiction avec la manière de voir de ces derniers auteurs : en effet, dans 3 cancers n'intéressant pas directemeut les organes digestifs, voici les résultats obtenus :

Diagnostic établi par nécropsie.	Leucocytose avant le repas p. 100.		Leucocytose après le repas p. 100.		Résultat positif (en plus)
Cancer utérin.. . . .	7750	mon. 60 ol40	12400	mon. 42 poly. 58	4650
Cancer de l'intestin. .	4650	mon. 50 poly. 50	10850	mon. 20 poly. 80	6200
Sarcome de l'os coxal.	4650	mon. 27 poly. 73	8370	mon. 30 poly. 70	3720

Il est donc évident que le phénomène n'est pas le propre de toutes les affections néoplasiques, quel qu'en soit le siège. Il n'est pas non plus spécial aux cancers localisés à l'estomac, car il est observé indifféremment dans les cancers hépatiques et gastriques.

Nous ne conclurons pas de ces recherches à l'infaillibilité de ce procédé nouveau de diagnostic des cancers gastrique et hépatique. Nous pensons que dans ces affections la leucocytose post-digestive peut exister et que sa présence est sans doute la preuve d'une conservation passagère et d'une suppléance de fonction de l'organe. Nous croyons qu'absente *souvent,* à la période d'envahissement, la leucocytose post-digestive manque *toujours,* à la phase de cachexie. Ce qu'il importait de savoir, ce n'était pas la constance du symptôme, mais la valeur du procédé. A une

période où il n'est pas facile de diagnostiquer une gastrite toxique d'un ulcère simple ou d'un néoplasme, la recherche de la leucocytose digestive s'impose. Nul procédé chimique ne sera alors concluant, nul symptôme habituellement constaté ne fera sûrement présager de la nature de l'affection; la formule leucocytaire établie avant et après le repas fournit à ce moment un appoint de haute valeur pour le diagnostic.

Voici maintenant quelques observations d'affections gastriques non néoplasiques. Celles-ci prouvent toutes la constance de la courbe leucocytaire dans les maladies non cancéreuses.

Diagnostic.	Examen du sang avant le repas p. 100.		Examen du sang après le repas p. 100.		Résultat positif (en plus).	Résultat négatif (en moins).
Chlorose et ulcère de l'estomac.	9900		12780		2880	»
Troubles gastriques et ptose viscér. génér.	3100	m. 50 p. 50	9300	m. 18 p. 82	6200	»
Gastrite éthylique. .	4550	m. 50 p. 50	7750	m. 50 p. 50	3200	»
Gastrite éthylique. .	3600	m. 2 p. 98	6200	m. 23 p. 77	3100	»
Troubles gastriq. au cours d'une grossesse	4650	m. 13 p. 87	7750	m. 50 p. 05	3100	»
Ulcus rotundum. . .	7750	m. 20 p. 80	9650	m. 33 p. 67	1900	»
Chloro-anémie . . .	4150	m. 30 p. 70	6200	m. 26 p. 73	2050	»
Ulcère du duodénum.	6200	m. 50 p. 50	10850	m. 27 p. 73	4650	»

Enfin, nous avons étudié certains cas cliniques les plus divers, dans le but de contrôler l'existence d'une leucocytose digestive, au cours d'états morbides producteurs d'anémie, et surtout de désordres gastriques. Nous nous sommes ainsi assurés que l'absence de ce phénomène physiologique n'était pas le fait d'une simple viciation de fonction, mais qu'elle dénotait une modification profonde et sans doute irrémédiable.

Leucocytose digestive au cours de diverses tuberculoses.

Diagnostic.	Examen du sang avant le repas p. 100.		Examen du sang après le repas p. 100.		Augmentation.	Diminution.
	NOMBRE DES LEUCOCYTES PAR MILLIMÈTRE CUBE					
Tuberculose pulmon. 1re période.	6200	m. 25 / p. 75	12400	m. 70 / p. 30	6200	»
Tuberculose pulmon. 3e période.	6200	m. 22 / p. 78	9300	m. 50 / p. 50	3100	»
Tuberculose péritonéale.	9300	m. 16 / p. 84	9920	m. 15 / p. 85	620	»
Tuberculose pulmon. 2e période.	3720	m. 40 / p. 60	6350	m. 40 / p. 60	2630	»
Tuberculose pulmon. 2e période.	9300	m. 55 / p. 45	12400	m. 20 / p. 80	3100	»
Tuberculose pulmon. 2e p. troubles digest.	7750	m. 85 / p. 15	13950	m. 60 / p. 40	6200	»
Péritonite tuberculeuse.	3100	m. 50 / p. 50	10850	m. 40 / p. 60	7750	»
Tuberculose intestinale et péritonéale.	12400		12100		»	300
Tuberculose pulmon. aiguë.	17300		17050		»	250
Tuberculose général. poumon, foie, etc.	10850	m. 12 / p. 88	9300	m. 30 / p. 70	»	1550

Normalement, au cours de la tuberculose, même chez le malade atteint de troubles gastriques, la leucocytose digestive existe. Trois résultats sont négatifs : dans l'un des cas (n° 8) le malade ne s'alimentait plus et le repas d'épreuve n'a pas été pris; le second malade (n° 10) était à la période de cachexie et est mort quelques jours après l'examen; enfin, le 3e cas est nettement négatif. On peut noter que l'hyperleucocytose pathologique a suffi peut-être à masquer la réaction. Du reste, chez un malade atteint de granulie, Sailer a obtenu semblable résultat.

Nous avons enfin choisi des sujets atteints d'affections diverses, n'intéressant pas d'une façon immédiate l'appareil digestif, et nous avons constaté que, chez eux comme chez l'homme normal, la leucocytose digestive était constante.

Diagnostic.	Examen du sang avant le repas p. 100.		Examen du sang après le repas p. 100.		Augmentation.	Diminution.
Colique hépatique. .	6200	m. 33 p. 6	7750	m. 30 p. 70	1550	»
Sténose cicatricielle de l'œsophage, . .	10000		15500		5500	»
Néphrite chronique.	13950		15870		1920	»
Rhumatisme articulaire aigu.	10850	m. 28 p. 72	13950	m. 30 p. 70	3100	»
Diabète pancréatique	7750	m. 28 p. 72	13950	m. 33 p. 67	6200	»

Nous nous résumons en disant que, sauf exception, l'absence de leucocytose digestive est un phénomène probant en faveur d'une affection néoplasique de l'estomac et du foie.

Il est rare, sauf aux stades terminaux des maladies aiguës ou chroniques où la fonction gastrique est souvent abolie, de constater cette suppression. Celle-ci reste donc un symptôme précieux par sa valeur diagnostique et pronostique.

CONCLUSIONS

Les conclusions que l'on peut tirer de nos recherches sont les suivantes :

1° Il existe normalement chez l'homme sain une leucocytose post-digestive qui atteint son maximum deux heures après le repas, et qui dépasse notablement les oscillations journalières de la courbe leucocytaire chez l'homme à jeun.

2° L'augmentation leucocytaire, constatée après le repas, porte principalement sur le taux des mononucléaires. Chez l'homme à jeun, au contraire, les faibles variations journalières portent sur la masse des polynucléaires.

3° La leucocytose post-digestive manque dans certains états pathologiques, et particulièrement au cours des cancers gastrique et hépatique.

4° L'absence de réaction n'est pas liée à la cachexie ou à l'anémie qui accompagnent presque toujours ces affections.

Elle paraît être sous la dépendance d'un trouble fonctionnel irréparable d'organes digestifs qui ne peuvent être suppléés.

5° L'épreuve de la leucocytose digestive peut cependant être négative dans le cas de tumeur gastrique. On ne peut donc considérer ce procédé comme un moyen de diagnostic absolu. Il a néanmoins une importance considérable, plus considérable peut-être que les procédés chimiques recommandés, surtout si la numération manifeste un abaissement du taux leucocytaire primitif, après le repas.

BIBLIOGRAPHIE

1850. Nasse. *Ueber den Einfluss der Nährung auf das Blut.*

1854. Moleschott. Ueber das Verhältniss der farblosen Blutkörperchen zu den farbigen in den verschiedenen Zustanden des Menschen (*Wien. med. Woch.*, n° 8).

1856. Hirt. *Ueber das numerische Verhältniss zwischen den weissen und roten Blutkörperchen*, p. 174.

1874. Malassez. *Arch. de phys. norm. et pathol.*

1874. Virchow. *Cellular Pathologie*, 4. Aufl. S. 229.

1876. Grancher. *Gaz. méd.*, Paris, p. 321.

1878. Dubrisay et Bouchut. *Gaz. méd.*, Paris.

1878. Dupérié. Variations physiologiques dans l'état anatomique des globules du sang (*Thèse* de Paris).

1881. Cadet. Étude physiologique des éléments figurés du sang (*Thèse* de Paris).

1883. Halla. *Zeitschr. f. Heilk.*, 1883.

1883. Reinecke. Ueber den Gehalt d. Blutes an Körperchen (*Virch. Arch.*, Bd 118).

1887. Hofmeister. Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmac.*, Bd XXII).

1889. Hammerschlag. *Wiener klin. Rundschau*, IX Jahrg., n°s 25 et 26; — *Zeitschr. f. klin. Med.*, n° 11.

1889. Hayem. *Du sang*, Paris, 1879, S. 189.

1889. Pohl. Die Vermehrung der farblosen Zellen in Blute nach Nährungsaufnahme (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmac.*, Bd XXV).

1890. Horbaczewski. *Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien.*

1890. Jaksch. *Klinische Diagnostic.*

1890. Limbeck. *Klinisches und Experimentelles über die entzündl. Leukocytose Zeitschr. f. Heilk.*, Bd IX.

1890. R. Müller. Klinische Beobachtungen über Verdauungsleukocytose (*Präger med. Woch.*, p. 213 et suiv.).

1890. Schiff. Ueber das quantitative Verhalten der Blutkörperchen und das Hæmoglobin bei neugeborenen Kindern und Säuglingen unter normalen und pathologischen Verhältnissen (*Zeitschr. fur Heilkunde*, p. 17-89).

1891. Reinert. *Die Zahlung der Blutkörperchen und ihre Bedeutung für die Therapie*, Leipzig.

1891. Samuel. *Eulenburg's Realencyklopädie*, 2 Aufl., Bd III, S. 200.

1892. Rieder. *Beitrage zur Kenntniss der Leukocytose und verwandter Zustande des Blutes*, Leipzig.

1893. Goldscheider und Jacob. Ueber die variationen der Leukocytose (*Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd XXV).

1893. Grawitz. *Deutsche med. Woch.*, n° 51.

1893. Schulz. Experimentelle Untersuchungen ueber das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Leukocytose (*Deutsche Archiv fur klin. Med.*, vol. 51).

1895. Broido. Travaux russes sur la leucocytose (*Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 7 septembre, n° 36, p. 421).

1895. Hammerschlag. Zur Kenntniss der Magencarcinome (*Wiener klin. Woch.*, VIII, Jahrg. n° 26, p. 477).

1895. Hartung. Untersuchungen des Blutes von Krebskranken mit besonderer Berucksichtigung der Verdauungsleukocytose (*Wiener klin. Woch.*, p. 697).

1895. Schneyer. Das Verhalten der Verdauungsleukocytose bei ulcus rotundum und Carcinoma ventriculi, p. 475 (*Zeitschr. für klin. Med.* vol. 27).

1896. Ascoli. *Policlin. Roma*, III M. 501-582.

1896. Hassmann. *Wien. klin. Woch.*, IX, 314-318.

1897. Burian u. Schurr. Verdauungsleukocytose und Verdauung (*Wien. klin. Woch.*, 1897, n° 6).

1897. Capps et Cabot. *Boston med. a. surg. Journal*, 4 nov. 1897.

1897. Hoffmann. Die Verdauungsleukocytose bei Carcinoma ventriculi (*Zeitschr. f. klin. Med.*)..

1897. Sailer. *Internat. med. Magazine*, juillet, p. 404-412.

1898. Bougewsky. *Thèse* Dorpat, p. 112.

1898. Cheadbourne. Beitrag zur Verdauungsleukocytose bei Magenkranken (*Berlin. klin. Woch.*, n° 2).

1898. Gregor. Untersuchungen über Verdauungsleukocytose bei Magendarmkranken sauglingen (*Arch. f. Verdauungs Krankh.*, Bd III).

1898. Jez. Ueber die Blut untersuchung bei Magenerkrankungen besonders bei ulcus rotundum und carcinoma ventriculi (*Wien. med. Woch.*, p. 633).

1898. Marchetti. *Settimane med. d. Sperimentale*, Firenze, liv. 541-544.

1898. Ouvarov. *Thèse* Dorpat, 1898.

1898. Schwinge. Ueber den Hämoglobingehalt und die Zahl der Weissen und Roten blutkorperchen in den verschiedenen menschlichen Lebensaltern unter physiologischen Bedingungen (*Presschrift Göttingen*, 1898).

1898. Zang. *Thèse* Dorpat, 1898.

1899. Lereddе et Loeper. L'équilibre leucocytaire (*Presse médicale*).

1900. Carstanjen Max. Wie verhalten sich die prozentischen Verhältnisse der verschiedenen Formen der weissen Blutkörperchen beim menschen unter normalen Umstanden (*Jahrbuch für Kinderheilkunde*, p. 215 et suiv.).

1900. Japha. Die Leucocyten beim gesunden und Kranken Säugling (*Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 52, 1900, n° 2, p. 242).

1900. Japha. *Deutsche med. Woch.*, n° 29, 1500.

1900. Osler et Mac Crae. The Blood in gastric cancer (*New-York med. Journ.*, mai 1900, p. 757).

1900. Slovtzow. *Gaz. de Botkine*, 1900, XI, 2082-2088.

1901. Ascoli. *Clinica med. ital.*, Milano (297-316).

1901. Douglas. Digestion leucocytosis in cancer of the stomach (*British med. Journ.*, 16 mars, p. 633).
1901. Durante. Leucocytose digestive chez les enfants à l'état normal et pathologique (*Pediatria Napoli*, IX, 213).
1901. Selinov. A. E. *Dnevn* XI. *Sjezda russ. jest. vrac* (115).
1901. Slovcov. *Saint-Petersburg. Trd. obsc. vrac* 68 (57-64).
1901. Tichonov. *Bolinicn Gazeta Botkina Saint-Petersburg*, 12 (2009-2010).
1901. Ziarko. Contribution à l'étude de la leucocytose digestive (*Medyc. wrszawa*, 29, p. 418-421).
1902. Glutchikow. *Vratchebn Gaz.*, IX, 777.
1902. Hewetson. *Birmingh. M. Rev.*, p. 129-173, 201-214.
1902. Mouisset et Tolot. Hématologie du cancer de l'estomac (*Revue de médecine*, p. 844).
1902. Tichonov. *Diss.* Saint-Petersbourg (62-68).
1902. Verigo. *Vratchebn. Gaz.* Saint-Petersbourg, 1902.
1903. Gay-Bonnet. *Nouveaux procédés de diagnostic du cancer de l'estomac*, Lyon, n° 107.
1903. Maurel. *Soc. Biol.*, liv. 578, 581.
1904. Bezançon et Labbé. *Traité d'hématologie.*
1905. Nicolas. Leucocytose digestive après splénectomie (*Soc. Biol.*, p. 96-97).

V

ÉTUDE SUR LES ALTÉRATIONS DES GANGLIONS NERVEUX DU CŒUR DANS LA CHOLÉMIE EXPÉRIMENTALE

PAR

Le Dr Ramberto MALATESTA

(TRAVAIL DE L'INSTITUT D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'UNIVERSITÉ ROYALE DE PADOUE, M. LE Pr A. BONOME.)

Plusieurs auteurs ont étudié les ganglions nerveux du cœur, soit sur le cadavre humain, soit sur les animaux, dans le but d'établir le rôle qu'ils jouent dans les différents processus morbides où la fonction cardiaque est apparue plus ou moins altérée.

C'est dans les maladies du cœur qu'ont été faites les premières recherches de ce genre, par exemple, par Putjatin (26), Koplewski (16), Usskow (35), Hoffmann (12), Poletica (24), Ott (21), Kusnezow (18).

Dans le grand groupe des maladies infectieuses, Ott (21), Strada (33), Bianchini (2), Daddi (7) recherchèrent l'état des ganglions cardiaques dans la fièvre typhoïde; Klimow (14), Bianchini (2) dans la diphtérie ; Ott (21), Winogradow (39), Daddi (7) dans la pneumonie fibrineuse ; Puschklarew (25), Nathanson (20) dans la fièvre récurrente ; Sotow (31) dans la tuberculose miliaire aiguë ; Schmidt (29) dans le tétanos; Grocco (11) dans la lèpre ; Daddi (7) dans la péricardite séro-fibrineuse ; Iwanowsky (13) dans le typhus pétéchial ; Tscholowsky (34) dans le béribéri ; Braslawsky (5), Wino-

gradow (40) dans la syphilis; Wassiliew (37), Kryianowsky (17), Botkin (3), Daddi (7) dans la rage; et enfin Bianchini (2) dans l'infection expérimentale par le staphylococcus pyogenes aureus.

De nombreuses recherches ont été faites sur l'état des ganglions après l'action de certains poisons, qui altèrent les fonctions du cœur, et parmi eux on doit mentionner la digitale et la digitaline, Deutsch et Conrad (9), Farmakowska (10); la muscarine, Deutsch et Conrad (9); l'atropine, Schmidt (29), Deutsch et Conrad (9); le chloral et la morphine, Schmidt (29); le nitrate de potasse, Farmakowska (10); le phosphore, Rubinato (27).

On a recherché avec beaucoup de soin les altérations des ganglions que peut produire le chloroforme, Winogradow (38), Ott (22), Botscharow (4), Schmidt (29), Pasini (23) et l'éther, Schmidt (29), Schless (28) dans le but d'expliquer la mort pendant ou après la narcose opératoire.

On doit aussi mentionner le travail de Konossewitsch (15) sur un cas de paralysie progressive où il n'y avait pas de syphilis, de Butyrkin (6) dans le *pemphigus foliaceus*, les études expérimentales de Statkewistsch (32) pendant le jeûne et celles de Bianchini (2) et de Daddi (8) sur les modifications des ganglions après les lésions des nerfs extrinsèques du cœur.

Aucun auteur, je crois, ne s'est jamais occupé de rechercher la constitution des ganglions du cœur dans la cholémie. Tout le monde sait que la fonction cardiaque dans l'ictère est assez modifiée sous forme de bradycardie, et c'est pour cela qu'il est intéressant de déterminer si la cellule ganglionnaire intra-cardiaque est dans cette condition pathologique modifiée et à quel degré.

J'ai fait ces recherches seulement sur les animaux, parce que j'ai pensé qu'elles eussent été faussées sur le cadavre de l'homme ictérique, car on pourrait rapporter les lésions éventuelles de l'élément nerveux, non à l'ictère, mais à la cause qui l'a déterminé.

Pour les expériences, j'ai choisi des lapins adultes, chez lesquels je déterminais un grave ictère de rétention, par la

ligature du cholédoque, faite à proximité de son embouchure dans l'intestin. L'opération a toujours été faite sans la plus petite perte de sang, et avec tous les soins d'aseptie sans me servir d'aucun antiseptique, pas même le plus faible. Les animaux n'ont jamais été narcotisés. Ils présentèrent une résistance différente à l'opération et moururent dans une progression de temps variable entre 2 et 23 jours. Tous présentèrent la coloration ictérique de la conjonctive, plus forte chez ceux qui moururent dans les premiers jours. Ceux qui moururent plus tard eurent un grave et rapide amaigrissement. L'autopsie a démontré que tous avaient la blessure abdominale en parfaite condition ; et chez ceux qui moururent plus tard, la blessure était tout à fait guérie. On a aussi remarqué que tous avaient une forte coloration ictérique du tissu sous-cutané et des organes intérieurs ; l'urine qui était dans la vessie présenta toujours la réaction des pigments biliaires. On a aussi toujours constaté que le cholédoque était fermé, très dilaté au-dessus de la ligature, et encore le canal cystique, la vésicule biliaire, le canal hépatique et ses ramifications étaient aussi dilatés. Le cœur a toujours été plongé dans le formol 10 p. 100.

Les opinions des anatomistes ne sont pas concordantes pour ce qui est de la situation des ganglions cardiaques, et cette discordance existe parce que certains auteurs modernes donnent créance aux résultats d'études faites dernièrement avec des méthodes techniques absolument insuffisantes et fausses. Je ne crains pas d'affirmer que la méthode la plus rationnelle pour résoudre cette question est celle suivie par Schwartz (30) qui fit des coupes en série du cœur entier d'un rat, en se servant d'une coloration spécifique des cellules nerveuses, c'est-à-dire de la méthode de Nissl. Avec ce procédé, il établit que les cellules ganglionnaires forment quatre ou cinq groupes situés entre l'épicarde et le myocarde dans une zone limitée aux côtés par le contour postérieur des auricules et au-dessous du sillon coronaire, au contraire de de Vignal (36) qui décrit ces groupes comme s'ils s'étendaient sur tout le tiers supérieur des ventricules. Suivant ces résultats de Schwartz, j'enlevai du cœur du lapin une zone

correspondante à celle dont nous avons parlé, qui, pour être de dimensions très limitées, était facilement sectionnable en série.

Je faisais la coloration de Nissl modifiée par Lehnossek (coloration avec la thionine, et décoloration avec l'alcool aniliné) et quelquefois je me suis servi de l'hématoxyline pour étudier le tissu conjonctif des ganglions. Je crois pouvoir affirmer que, avec cette technique, j'ai toujours mis en évidence les amas ganglionnaires assez facilement.

Pour la description des éléments ganglionnaires du cœur des lapins ictériques, il faut une description très soigneuse de ceux du lapin sain, étudiés par la même technique.

Les ganglions du cœur du lapin normal adulte préparés par la méthode de Nissl-Lehnossek et examinés à un grossissement faible, apparaissent disposés en masses colorées d'un bleu intense, de forme et de volume variables, constitués d'un stroma conjonctif riche en noyaux allongés, au milieu duquel sont répandues des cellules nerveuses, fortement colorées en bleu violet par la thionine, entourées d'une capsule conjonctive pourvue de noyaux qui se colorent en bleu verdâtre. Les cellules nerveuses sont de formes très diverses, rondes, ovales, fusiformes, piriformes, polygonales, avec les angles écornés ; leur volume est considérable et oscille entre 10 à 40 μ. Par la méthode de Nissl, on ne voit pas les prolongements cellulaires. Pour bien étudier ces éléments, il faut un fort grossissement.

On voit alors que la cellule remplit presque toujours toute la cavité de sa capsule sans laisser aucun espace au milieu; mais quelquefois il existe une petite zone mitoyenne libre. Le corps cellulaire apparaît composé, comme toutes les cellules nerveuses, de parties colorées (substance chromatique) et de parties incolores (substance achromatique).

La substance chromatique est disposée en masses de forme et de volume variables, soit de granulations très fines, soit de corpuscules allongés à bâtonnet, soit de blocs polygonaux assez grands. Tous ces éléments chromophiles ont pour caractère d'avoir les bords légèrement nuancés ; aussi, avec la coloration à la thionine, ne voit-on pas la substance achromatique bien distincte de la chromatique. Pour ce

motif et pour la grande quantité d'éléments chromatiques dans le corps cellulaire, on l'a justement comparée à un gros flocon de neige (fig. 1).

La substance chromatique n'est pas également distribuée dans le corps cellulaire, mais il faut faire attention que cette substance se dispose de préférence aux bords de la cellule, où l'on trouve aussi les amas polygonaux les plus gros, et ainsi l'on a un véritable anneau périphérique coloré en bleu intense. Toutefois, il faut noter que cet anneau périphérique est quelquefois moins accentué, ou il occupe seulement une partie de la périphérie de la cellule. Un amas de substance chromatique est aussi autour du noyau où il forme un anneau périnucléaire, quoiqu'il soit moins constant et évident que le premier.

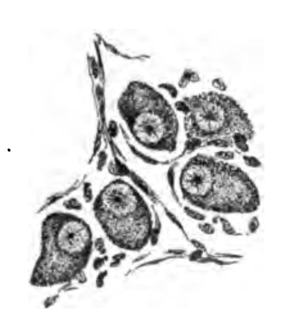


Fig. 1. — Cellules normales des ganglions nerveux du cœur de lapin. (Grossissement 1 200.)

La zone qui existe entre les deux anneaux, est plus claire et les corpuscules chromatiques les plus gros manquent généralement pendant que la substance chromatique est représentée par des granulations très fines et par de fins et courts bâtonnets abondamment et uniformément disséminés, de telle manière que, entre eux, ne peuvent exister que des espaces très petits.

Si le noyau est double ou excentrique dans les angles rentrants formés par la périphérie de la cellule et par la périphérie du noyau, on rencontre une masse abondante de substance chromatique qui donne une coloration bleu foncé presque uniforme. On ne voit pas si le corps cellulaire est délimité à la périphérie par une membrane, ni suivant la méthode de Nissl ni avec l'hématoxyline.

Avec la méthode de Nissl on ne voit même pas une membrane nucléaire et néanmoins le noyau est bien distinct à cause du défaut de substance chromatique. Au contraire avec les préparations à l'hématoxyline on voit une membrane nucléaire qui enveloppe le noyau.

Le noyau des cellules cardiaques du lapin est en général unique, néanmoins les cellules à double noyau sont loin d'être rares. Le noyau peut occuper le centre de la cellule, mais plus fréquemment il est excentrique et alors quelquefois il proémine sur le bord cellulaire; s'il y a deux noyaux, ils se placent le plus souvent aux extrémités opposées de la cellule. Le noyau est rond et son volume varie entre 6 et 10 μ, et examiné à un grossissement faible il apparaît (avec la méthode de Nissl) incolore, mais si on l'examine à un fort grossissement on arrive à distinguer un réseau très délicat à larges mailles, qui part du nucléole et va vers la périphérie nucléaire, légèrement bleuâtre et qui limite des espaces parfaitement incolores. Avec l'hématoxyline l'aspect réticulaire du noyau apparaît plus clair.

On rencontre dans le noyau tantôt un seul, tantôt deux, ou même trois nucléoles; si le nucléole, rond, est unique, il occupe le centre du noyau et il est coloré en bleu foncé. S'il y a deux ou trois nucléoles ils peuvent avoir les mêmes dimensions ou des dimensions différentes.

Cette description de mes préparations des ganglions intra-cardiaques du lapin normal adulte est à peu près la même que celle de Farmakowska (10).

Il en résulte que les cellules ganglionnaires n'ont pas toujours un aspect uniforme, mais qu'elles peuvent présenter des aspects divers dans leur détail sur le même animal. Aussi doit-on bien se garder de décrire pour pathologique ce qui est normal, on ne pourra donc jamais attribuer d'importance pathologique au faible développement de l'anneau périnucléaire, ou son interruption, ou le défaut de l'anneau périnucléaire, ou une irrégularité relative dans la distribution des granulations chromatiques; et on donnera moins d'importance au déplacement périphérique du noyau, et à la pluralité des nucléoles que certains auteurs ont décrits à tort comme pathologique. Avant de parler de l'état des ganglions ictériques, je dois faire remarquer qu'en tous les cas, j'employais identiquement la même technique que pour les lapins normaux, c'est-à-dire que j'avais le soin d'user toujours de la même solution de thionine et de la laisser agir

pendant un temps égal, et d'examiner toujours des coupes d'une épaisseur déterminée (10 μ), parce que je crois que les résultats que l'on a avec la méthode de Nissl, peuvent présenter des variations par suite de la modification d'un détail de technique, variations qui peuvent facilement conduire à des erreurs.

J'ai fait la ligature du cholédoque à six lapins; quatre moururent dans un laps de temps de deux à quatre jours, et ils présentaient, comme je l'ai déjà dit, un ictère général intense. En examinant les préparations du cœur de ces quatre animaux, on note qu'il existe des altérations communes à tous. Au milieu des cellules nerveuses parfaitement normales, on voit que plusieurs présentent une coloration plus intense et plus diffuse que normalement. Examinées à un fort grossissement on voit que cette plus forte intensité de coloration est causée par le fait que la substance achromatique du corps cellulaire, au lieu de rester, comme de règle, blanche, prend un certain degré de coloration bleuâtre, diffuse. La substance chromatique de la zone périnucléaire et centrale ne présente pas des fortes altérations, mais à la périphérie de la cellule, on note que, dans la plupart des cas, manque cet amassement de chromatine qui forme l'anneau périphérique, et ainsi la limite extérieure du corps cellulaire apparaît moins évidente. Cette limite on la voit souvent dentelée, irrégulière par le défaut, ici et là, de corps chromophiles à la périphérie. Dans les cellules qui sont ainsi altérées on voit le noyau diffusément coloré en azur, et on obtient une coloration diffuse aussi avec l'hématoxyline, le réseau nucléaire est alors invisible. Le nucléole apparaît normal, seulement il est moins évident lorsque le noyau est diffusément coloré. On ne trouve aucune altération dans la substance conjonctive du ganglion, ni dans les capsules des cellules nerveuses.

Dans le cinquième lapin, mort 13 jours après la ligature du cholédoque, en examinant les préparations à un fort grossissement on voit seulement un petit nombre de cellules nerveuses normales; presque toutes ont la substance achromatique colorée en bleuâtre. A la périphérie, l'anneau

chromatique a en général disparu, et le bord cellulaire manque d'une limite claire. Dans le corps cellulaire, tant à la périphérie que dans la zone centrale et périnucléaire, on voit des vacuoles ronds, sans couleur ou diffusément colorés en bleu clair et de volume très inégal (fig. 2). Ils sont tantôt en petit, tantôt en grand nombre, de sorte que le corps de la cellule semble constitué par une masse de sphérules réfringentes et homogènes. Ces vacuoles deviennent facilement visibles soit par la méthode de Nissl, soit par la coloration à l'hématoxyline. Le noyau, comme dans les cas précédents, est souvent uniformément coloré en azur. Pour le nucléole on ne rencontre rien de notable.

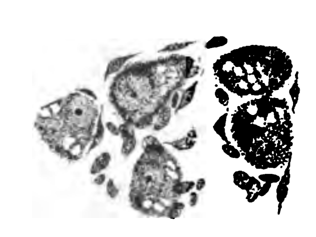


Fig. 2. — Cellules des ganglions du cœur de lapin, mort 13 jours après la ligature du cholédoque. (Grossissement 1200.)

Dans les préparations des ganglions cardiaques du sixième lapin, mort 23 jours après l'opération, on a trouvé quelques cellules d'apparence normale, mais presque toutes les autres avaient la substance chromatique représentée complètement par des granulations très fines, et les formes à bâtonnet et les amas plus gros n'existaient pas. L'anneau périphérique a dans ces formes complètement disparu, et les granulations très fines à la périphérie de la cellule viennent à manquer par degrés, de sorte que le bord cellulaire ne peut plus être délimité (fig. 3). A la périphérie, on voit quelquefois des vacuoles. Souvent l'on a une coloration homogène bleuâtre de la substance achromatique. Dans les éléments où la désagrégation granulaire est la plus forte, le noyau n'est point limité, comme toujours, mais il semble que les granulations de chromatine, au lieu de s'arrêter à son niveau, l'occupent complètement, de telle manière que la cellule est représentée dans sa totalité par une masse granuleuse uniforme, où ressort le seul nucléole inaltéré.

En résumé, chez les lapins rendus ictériques par la ligature du cholédoque, nous avons trouvé une chromatolyse

périphérique s'étendant peu à peu à tout le corps cellulaire; une colorabilité de la substance achromatique; une vacuolisation du corps cellulaire, une homogénéisation du noyau.

Ces altérations sont plus facilement manifestes dans les deux animaux qui ont été ictériques plus longuement; et il y a toujours des cellules qui, malgré tout, restent normales. Maintenant il est naturel de se demander si les altérations que nous venons de décrire peuvent avoir quelque relation avec la bradycardie que l'on observe dans l'ictère. Il est très difficile de répondre à cette question d'une manière absolue, mais d'après plusieurs considérations je crois pouvoir donner une réponse négative.



Fig. 3. — Cellules des ganglions du cœur de lapin, mort 23 jours après la ligature du cholédoque. (Grossissement 1200.)

Comme il résulte des études de Barbacci (1) et de Malfi et Antinori (19) que dans la cholémie expérimentale par ligature du cholédoque, on a des altérations très évidentes, avec la méthode de Nissl, dans tout le système nerveux central, altérations qui sont fort semblables à celles que je décris dans les ganglions intracardiaques, on ne peut plus affirmer que les poisons biliaires exercent sur les ganglions du cœur une action pathologique directe et spécifique. On doit aussi observer que les lésions des ganglions ne sont pas trop fortes, et qu'elles n'arrivent pas jusqu'à tous les éléments ganglionnaires. Ce fait est encore une fois contraire à la supposition d'une action locale spécifique exercée sur eux par les poisons biliaires.

D'ailleurs, des altérations analogues à celles que je viens de décrire ont été rencontrées dans des empoisonnements causés par des substances qui accélèrent les pulsations du cœur.

Les ganglions cardiaques s'altèrent donc de la même manière, et aussi par des substances qui exercent sur la fonction du cœur une action contraire. En raison de ces

faits, dans la cholémie, nous ne pouvons pas raisonnablement admettre une corrélation entre la lésion des ganglions cardiaques et la bradycardie.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARBACCI. Sulle alterazioni del sistema nevroso centrale nello stato di colemia permanente da occlusione del coledoco. (*Atti r. accad. fisio-critici di Siena*, vol. XI, série IV, 1899.)
2. BIANCHINI. Intorno alla patologia dei gangli del cuore. (*Riv. di pat. nerv. e ment.*, 1901.)
3. BOTKIN. Ueber die Veränderungen des Gehirns und der Herzganglien bei der Lyssa. (*Centralblatt f. d. med. Wiss.*, n° 36, 1876.)
4. BOTSCHAROW. Ueber die Ursachen des Chloroformtodes. (*Diss. Kiew*, 1893.)
5. BRASLAWSKY. Die pathol. anat. Veränderungen der automat. Herzganglien bei Syphilis. (*Inaug. Diss.*, Saint-Petersbourg, 1896.) (Résumé : *Ergebnisse* von Lubarsch und Ostertag.)
6. BUTYRKIN. Die pathol. anat. Veränderungen der automat. Herzganglien und einiger Abschnitte des centralen und sympathischen Nervensystem bei Pemphigus foliaceus. (*Inaug. Diss.*, Saint-Petersbourg., 1897.) (Résumé : *Ergebnisse* von Lubarsch und Ostertag.)
7. DADDI. Sulla patologia dei gangli e dei nervi del cuore. (*Rivista critica di clinica medica*, n°ˢ 39-40, 1903.)
8. DADDI. Sopra alcune questioni riguardanti la fisiopatologia del vago. (*Rivista critica di clinica medica*, 1902.)
9. DEUTSCH et BELA CONRAD. Ueber die Wirkung einiger Herzgifte auf die Herzganglien. (*Arch. intern. de pharmacodynamie*, vol. IV, 1898.)
10. FARMAKOWSKA. La cellule nerveuse du cœur du lapin. (*Rev. méd. de la Suisse romande*, 1900.)
11. GROCCO. Sulla patologia dei nervi cardiaci. (*Rivista clinica*, n° 12, 1886.)
12. HOFFMANN. K patologitscheskoi anatomii serdtza pri sklerose wenetschnich arterii. (*Inaug. Diss.*, Saint-Petersbourg.) (Cité par Kusnezow.)
13. IWANOWSKY. K patologitscheskoi anatomii sipnago tifa 1876. (Cité par Kusnezow.)
14. KLIMOW. Ueber die pathol. anat. Veränderungen der Nervenzellen der Herzganglien bei difteritischer Herzlähmung. (*Russ. Arch. f. Pathol.*, 1896.)
15. KONOSSEWITSCH. Die pathol. anat. Veränderungen der autom. Herzganglien bei progressiver Paralyse. (*Inaug. Diss.*, Saint-Petersbourg, 1897.) (Résumé : *Ergebnisse* von Lubarsch und Ostertag.)
16. KOPLEWSKY. Ob ismenenii automatitscheskich nervnich uslow serdtza pri nekotorich pathologitscheskich prszessach w serdetschnoi mischtze. (*Inaug. Diss.*, Saint-Petersbourg.) (Cité par Kusnezow.)
17. KRIYANOWSKI. Les altérations des ganglions nerveux du cœur chez les lapins, les chiens et l'homme, sous l'influence du virus rabique. (*Arch. des Scienc. biol. de Saint-Petersbourg*, 1902.)
18. KUSNEZOW. Ueber die Veränderungen des Herzganglien bei acuten und subacuten Endocarditiden. (*Virchow's Archiv*, Bd 132, 1893.)
19. MALFI E ANTINORI. Sulle modificazioni del sistema nervoso centrale nella colemia sperimentale (*Riforma medica*, n° 33, 1900.)

20. Nathanson. Die pathol. anat. Veränderungen der autom. Herzganglien bei Recurrens. (Inaug. Diss., Saint-Petersbourg, 1896.) (Résumé : *Ergebnisse* von Lubarsch und Ostertag.)
21. Ott. Beiträge zur Kenntniss der normalen und pathologischen Verältnisse der Ganglien des menschlichen Herzens. (*Prager Zeitschrift für Heilkunde*, 1888.)
22. Ott. Ueber pathologische Befunde an der Herzganglien bei plötzlichem Tode intra Operationem. (*Prager med. Woch.*, 1890.)
23. Pasini. Delle alterazioni del miocardio e dei gangli del cuore nella morte tardiva per cloroformio. (*Clinica medica italiana*, 1901.)
24. Poletika. Paralitsch serdtza pri sclerose wenetschnich arterij (*Vratsch.*, 1886.)
25. Puschlarew. Patologitscheskaja anatomia woswratnoi goriatschki w epidemii 1885-1886 g. w S. Petersburge. (*Inaug. Diss.*, Saint-Petersbourg.) (Cité par Kusnezow.)
26. Putjatin. Ueber die pathol. Veränderungen der automatischer Nervenganglien bei chronischen Herzkrankeiten. (*Virchow's Archiv*, Bd 74, 1878.)
27. Rubinato. Contributo alla patologia dei gangli nevrosi del cuore e dello stomaco. (*Rivista critica di clinica medica*, III, 1902.)
28. Schless. Die Aethernarkose, ihre Wirkung auf die automat. Herzganglien. (*Inaug. Diss.*, Saint-Petersbourg.) (Résumé : *Ergebnisse* von Lubarsch und Ostertag.)
29. Schmidt. Ueber Veränderungen der Herzganglien durch Cloroformnarkose. (*Zeit. f. Biologie*, Bd 37, 1899.)
30. Schwartz. Ueber die Lage der Ganglienzellen im Herzen der Saugethiere. (*Arch. f. mikr. Anat.*, Bd 53, 1899.)
31. Sotow. Veränderungen der Herzganglien bei Miliartuberkulose der Kinder. (*Arch. f. Kinderheilk*, Bd 29, 1900.)
32. Statkewitsch. Ueber Veränderungen des Muskel und Drusengewebes und der Herzganglien beim Hurgern. (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, Bd 33, 1894.)
33. Strada. Sulle fine alterazioni dei gangli cardiaci nella febbre tifoidea. (*Bollettino della Societa medico-chirurgica di Pavia*, 1899.)
34. Tscholowsky. Beri-beri. (*Inaug. Diss.*, Saint-Petersbourg, 1886.) (Cité par Kusnezow.)
35. Usskow. Zur Pathologie der Herznerven. (*Virchow's Arch.*, Bd 91, 1883.)
36. Vignal. Recherches sur l'appareil ganglionnaire du cœur des vertébrés. (*Arch. de physiol.*, Paris, 1881.)
37. Wassiliew. Ueber die Veränderungen des Gehirns und der Herzganglien bei Lyssa (*Centralblatt f. d. med. Wissenschaften* von Rosenthal, 1876.)
38. Winogradow. Ob ismenenii nervnich uslow serdtza pri otravlenii chloroformom. (*Vratsch.*, 1884.)
39. Winogradow. Ob ismenenii nervnich uslow serdtza pri infektzionnoi kruposnoi pnewmonii, 1885. (Cité par Kusnezow.)
40. Winogradow. Les modifications anatomo-pathologiques des ganglions nerveux du cœur dans la syphilis héréditaire chez le nourrisson, (*Medicinskoe obosrenige*, 1899.)

(Odier)

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Masson & Cie, Éditeurs

Phototypie Berthaud, Paris

VI

RÉGÉNÉRATION DES TERMINAISONS MOTRICES DES NERFS COUPÉS

PAR

M. le Dr **Robert ODIER** (de Genève)

(PLANCHE X)

Dans une note[1], faite en collaboration avec M. le professeur Herzen, de Lausanne, j'ai établi que, après section du nerf sciatique chez le cobaye, avec arrachement du bout central, les terminaisons motrices subissent des dégénérescences partielles, puis se régénèrent. Chez les cobayes sacrifiés au bout de 24, 48, 66 heures, 8, 15, 30, 45, 60, 72 jours, les lésions se présentent comme suit :

24 heures après la section du sciatique avec arrachement du bout central, les nerfs et les terminaisons sont intacts ainsi que l'excitabilité des troncs nerveux.

48 heures après la section se manifestent les premières altérations des cylindraxes sous forme de fragmentation *avec intégrité de l'excitabilité*. La terminaison même est intacte.

Passé 48 heures, ces caractères s'accentuent de plus en plus et, *66 heures après la section*, le nerf n'est plus excitable. C'est à ce stade que s'observent les premières lésions histologiques dans la plaque motrice : quelques îlots de substance cylindraxile se séparent de l'arborisation qui se rompt par amincissement progressif du filament nerveux.

Les terminaisons qui, normalement, se présentent sous

1. HERZEN et ODIER, Dégénérescence et régénération des terminaisons motrices des nerfs coupés (*Revue médicale de la Suisse romande*, 20 juillet 1904).

forme de boucles ramifiées intérieurement, sont entourées d'une zone colorée d'une façon intense ou rouge. J'insiste sur cette coloration qui est certainement l'indice d'une réaction active des parties musculaires avoisinant les organes terminaux en voie de régénération.

La terminaison motrice ne disparaît jamais complètement, non plus que les filets nerveux qui la soutiennent. A partir du 30e jour, arrivés à un stade limite de fractionnement, les restes fragmentés du cylindraxe s'accroissent au contraire et, finalement, reconstituent un cylindraxe continu.

Les terminaisons motrices passent par les mêmes stades d'altération que les nerfs qui y aboutissent. Entre le 40e et le 72e jour apparaissent des figures de nouvelle formation. Les îlots de substance cylindraxile qui s'étaient produits par rupture de la continuité bourgeonnent à un moment donné et se soudent finalement les uns aux autres.

D'autres plaques motrices paraissent n'être pas en voie de régénération, mais de *formation*, et cela nettement *avec le concours du tissu musculaire*. Elles sont constituées par une sorte de grand bouton rouge violet, présentant une coloration parfaitement homogène. Peu à peu apparaissent à son intérieur quelques points violet foncé qui s'allongent. *Ce sont des terminaisons motrices en voie de formation avec le concours du tissu musculaire.*

C'est le second mode de régénération des terminaisons motrices.

Il en existe un troisième, déjà signalé sans détail, dans la note indiquée [1] : c'est la *régénération par bourgeonnement.*

La terminaison sort, vers le 30e jour, d'un nerf avec plusieurs de ses caractères distinctifs d'emblée nettement dessinés. On voit émerger latéralement d'un filament nerveux un bourgeon en forme de fer de lance. Il est relié au nerf qui lui donne naissance par un filament cylindraxile relativement assez épais. Le bourgeon montre le plus souvent trois ou cinq gros noyaux réfringents, clairs, éche-

1. Dégénérescence et régénération des terminaisons motrices (*Revue méd. de la Suisse romane*, 20 juillet 1904).

lonnés symétriquement l'un à la pointe, les autres latéralement. (Dans la figure 1, il y en a trois.)

Ce sont ces noyaux qui donnent naissance chacun à un cylindraxe unique, épaissi à son extrémité, tantôt en forme de boule, tantôt en forme de fer de lance. Ces extrémités renflées augmentent encore de volume et constituent par épanouissement la véritable terminaison motrice adulte telle qu'elle a été décrite ailleurs[1].

Cette diversité dans le mode des régénérations des plaques motrices, par dégénérescence partielle ou régénération sur place, par formation de l'organe en un point où il n'y en avait vraisemblablement pas primitivement, et enfin, par bourgeonnement aux dépens du nerf, paraît inadmissible au premier abord.

En étudiant de plus près chaque mode de régénération, je me suis rendu compte qu'elles ont chacune leur raison d'être.

La régénération par bourgeonnement aux dépens du nerf (fig. 1) ne se voit que dans les muscles avoisinant immédiatement la section. Il se fait là une sorte de *pousse* absolument comparable à celle des nerfs sectionnés.

Mais à la périphérie, c'est-à-dire dans les parties éloignées de la section, on ne voit jamais d'autre régénération de plaques motrices que par dégénérescence partielle ou régénération sur place ou par formation de ceux-ci avec le concours du tissu musculaire.

Cette dernière manière semblait, du reste, très vraisemblable après les travaux de M. Cavallié[2], dans lesquels on voit que, « chez l'embryon de poulet de 14 à 17 jours, il existe à l'intérieur des muscles des traînées cellulaires s'imprégnant par l'air et rappelant l'agencement d'une éminence ».

M. Cavallié n'a jamais vu trace de ce cylindraxe, ce qui plaide en faveur de la possibilité de la formation sur place des organes moteurs terminant avec le concours du tissu musculaire.

1. Lésions produites par la toxine tétanique (*Arch. de méd. expér.*, n° 4, juillet 1904).

2. CAVALLIÉ, Extrait des *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, séance du 13 fév. 1904, t. LVI, p. 269).

VII

PATHOGÉNIE DE LA LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE

PAR

M. André JOUSSET

Chef du laboratoire de la Clinique médicale de l'hôpital Beaujon.

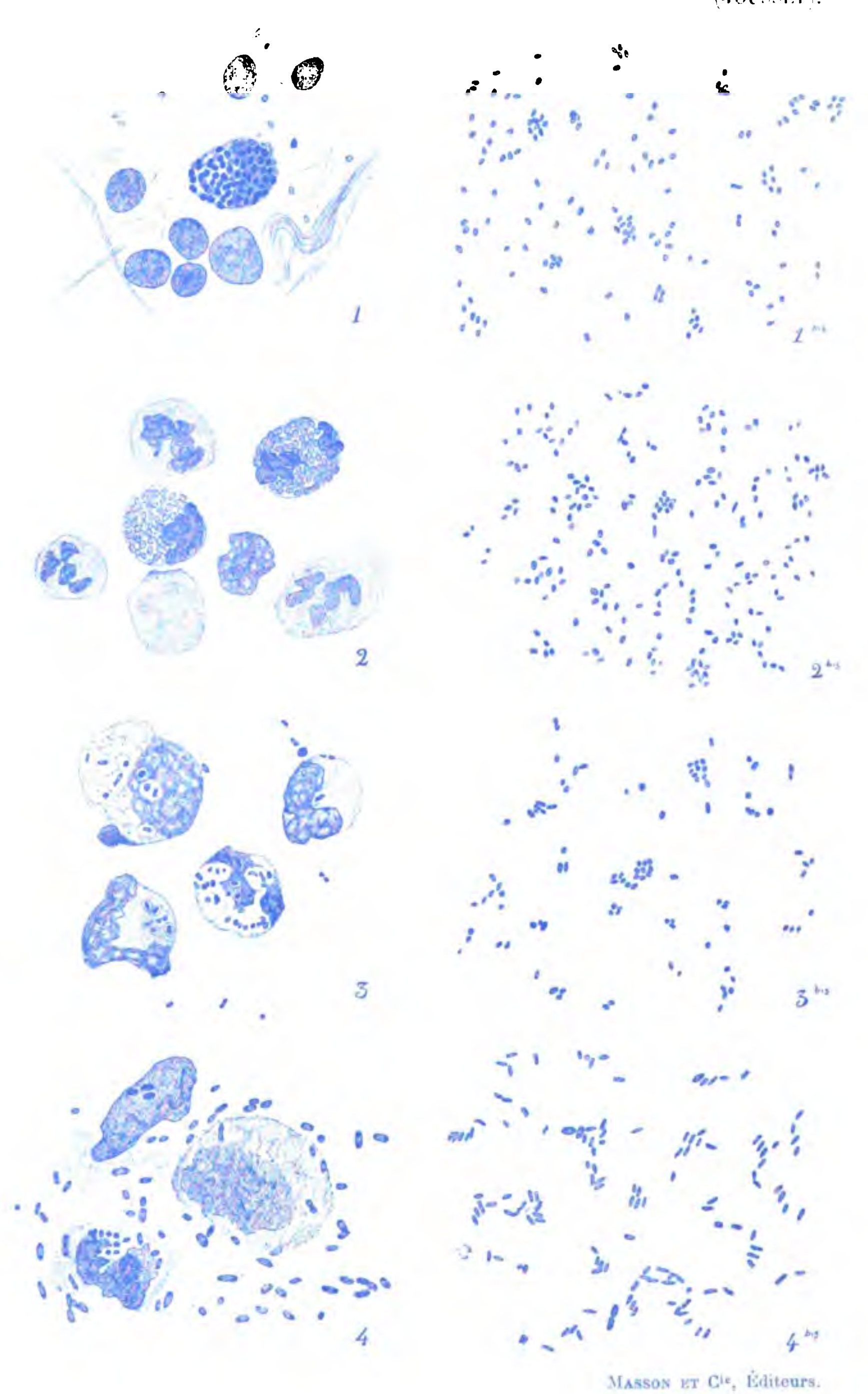
(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR DEBOVE)

(PLANCHE XI.)

Une série exceptionnelle de sept cas de leucémie myélogène splénomégalique, exempts de toute participation ganglionnaire, nous a fourni l'occasion de remarques d'ordre clinique que nous avons exposées à la Société des Hôpitaux[1]. Nous voudrions aujourd'hui nous étendre sur la pathogénie que nous n'avons pu aborder avec les détails qu'elle comporte.

A ce point de vue, les circonstances nous ont favorisé, mettant à notre disposition des types cliniques et hématologiques d'une rare pureté. Cela nous a permis de rejeter délibérément de cette étude la question si touffue de la leucémie lymphatique et des nombreux hybrides qui la relient aux diverses adénies. Ce divorce est peut-être à certains égards injustifié, mais pour que la clarté luise un jour sur ces obscurs chapitres de pathologie, clarté que n'ont pu jusqu'ici, malgré un labeur considérable, faire jaillir l'anatomie pathologique ou l'hématologie, il est nécessaire de débuter par l'étude idéale de syndromes schématiques.

1. ANDRÉ JOUSSET, *Bulletin et mémoires de la Soc. méd. des hôp.*, 9 juin 1905



MASSON ET Cie, Éditeurs.

Alors seulement une étude pathogénique analogue montrera peut-être ce qu'il en est des syndromes voisins constitués par les adénies partielles ou généralisées, aleucémiques ou leucémiques (leucémie lymphatique d'Ehrlich) innominées ou qualifiées.

Bornons-nous donc à l'étude de la forme si précise décrite par Ehrlich sous le nom de leucémie myélogène pure, forme réalisée avec la plus grande netteté par nos sept malades.

I

Que sait-on concernant la genèse de l'affection?

Deux théories sont en présence : la théorie parasitaire, la théorie néoplasique (Bard).

A) Contre toute attente, c'est la *théorie néoplasique* qui paraît avoir conquis les faveurs générales et qui semble actuellement à l'ordre du jour si l'on en croit les rapports et les articles les plus récents parus sur le sujet. En réalité, quand on y regarde de près, on voit que son succès est surtout fait des insuccès expérimentaux de l'autre théorie, car elle ne possède à son actif aucune expérience probante. Elle ne s'appuie, en effet, que sur des considérations d'ordre spéculatif, les unes cliniques, les autres anatomiques. La leucémie, dit-on, possède les caractères d'évolution progressive et d'incurabilité du cancer. Elle est, comme le cancer, caractérisée par une prolifération cellulaire spécifique.

L'argument clinique n'a que la valeur d'une analogie grossière. Il suffit de jeter un coup d'œil sur la pathologie, sur la neuropathologie, notamment, pour se convaincre de l'existence de nombre d'affections progressives et fatales n'ayant rien de commun avec la carcinose. Par contre, on a cité des cas, exceptionnels à la vérité, où la leucémie aurait, spontanément ou sous l'influence d'affections intercurrentes, totalement rétrogradé.

L'argument anatomique invoque la qualité spéciale de la prolifération leucocytaire dans le sang et les organes hématopoïétiques, qui apparaît en outre intense, exubérante,

d'un désordre inexplicable, excluant toute intention défensive, et, comme l'a dit Dominici, « toute finalité ». Nous connaissons cependant, grâce aux travaux de Dominici lui-même, de nombreux faits de réaction myéloïde hémato-splénique relevant d'infections diverses, par des agents variés n'ayant rien de commun avec la leucémie. S'agirait-il de différences quantitatives et table-t-on sur l'intensité de la prolifération? Mais nous savons qu'il existe des leucocytoses et des splénomégalies qui atteignent et dépassent quelquefois celles de certaines leucémies des mieux caractérisées (suppurations, paludisme).

Si l'on analyse donc un à un chacun des éléments divers donnés comme caractéristiques de la leucémie et permettant son assimilation à la carcinose, on s'aperçoit qu'aucun d'eux ne lui est particulier, qu'aucun d'eux en outre n'est forcément constant. Ce n'est pas sur des bases aussi fragiles et aussi fuyantes qu'on peut tenter le rapprochement de la leucémie avec les néoplasmes malins.

Au surplus, que signifie cette théorie néoplasique? Elle nous apparaît comme une simple vue de l'esprit, une ingénieuse comparaison qui n'a d'une explication que les apparences puisque nous ignorons totalement le cancer, et qui revient, somme toute, à expliquer l'inconnu par l'inconnu : *obscurum per obscurius*.

B) La *théorie parasitaire*, aujourd'hui délaissée, n'est pas nouvelle; elle est *a priori* éminemment logique. Tuméfaction de la rate, leucocytose sont au plus haut chef des réactions infectieuses. Où trouve-t-on plus belle splénomégalie, plus belle leucocytose que dans la leucémie myélogène? Et, qu'on n'aille pas arguer de la spécialité de cette leucocytose à son absence de signification défensive! La myélémie se retrouve dans les infections les mieux déterminées, dans la variole (E. Weil) pour n'en citer qu'un exemple. A ces arguments, maintes fois cités, s'en ajoutent d'autres : les troubles gastro-intestinaux (Rendu, Hinterberger), l'albuminurie, la fièvre leucémique, tous symptômes sur lesquels nous avons insisté dans notre communication à la Société médicale des Hôpitaux et qui donnent à la maladie le cachet

propre aux maladies infectieuses. Ajoutons aux arguments anatomo-cliniques ceux qu'apporte l'étiologie, les faits partout cités de leucémie myélogène apparaissant dans la même famille, celui tout récent et très caractéristique de Jacques [1], les faits de transmission de la maladie de la mère au fœtus (Sanger), le cas de Ahrens [2] considéré par l'auteur comme une *réinfection* leucémique, la curieuse relation d'épidémie régionale observée dernièrement par Arnsperger dans la vallée de l'Enz [3], etc., tout cela plaide pour l'hypothèse du germe infectieux.

Il est donc curieux de constater ce délaissement systématique de la théorie parasitaire, d'autant plus que la plupart des partisans de la thèse néoplasique accordent gratuitement à la leucémie aiguë, laquelle ne diffère pas génétiquement de la leucémie chronique si l'on en croit l'intéressant travail d'Aubertin [4], ce qu'ils refusent obstinément à cette dernière et rangent sans hésitation la première au nombre des maladies infectieuses [5].

Les raisons de ce délaissement sont surtout motivées par les résultats décourageants qu'ont fournis la plupart des tentatives expérimentales destinées à trancher cette question du parasitisme. En ce qui concerne la leucémie myélogène seule, le nombre de ces tentatives est très considérable. On peut les ranger en plusieurs catégories.

Recherches infructueuses. — Elles représentent l'immense majorité des cas.

Recherches positives mais suspectes. — Ce sont celles qui, entreprises suivant une technique défectueuse, ont conduit à la découverte de germes saprophytes les staphylocoques cutanés, par exemple, ou de germes cadavériques. Tels sont les inoculations de pulpe splénique, les ensemencements d'organes pratiqués plusieurs heures après la mort.

Recherches positives et correctes, mais n'ayant fourni

1. Jacques, *Soc. des hôpitaux de Bruxelles*, 1904.
2. Ahrens, *Münch. med. Woch.*, 14 juin 1904.
3. L. Arnsperger, *Münch. medizin. Woch.*, 3 janvier 1905.
3. Ch. Aubertin, Origine myélogène de la leucémie aiguë (*Sem. méd.*, 1905, p. 277).
4. Gilbert, *Tr. de méd.* Charcot-Bouchard, 2e édition, p. 560.

qu'un résultat isolé. — Dans cette catégorie figurent quelques relations de découvertes de germes pathogènes connus; mais le caractère exceptionnel des résultats, l'impossibilité de les acquérir à nouveau, laissent planer un doute sur l'efficacité du rôle pathogène du ou des parasites trouvés[1].

Lors donc qu'on passe au crible le groupe des essais pathogéniques tentés à propos de la leucémie et qu'on en élimine tous les cas négatifs, suspects ou peu probants, on voit qu'il en reste fort peu qui échappent à la critique. De ce petit noyau font partie les recherches déjà anciennes de Pawlowsky[2] et celles plus récentes de Löwit.

Pawlowsky, étudiant sept cas de leucémie, trouve six fois par l'examen microscopique direct du sang un bacille long de 2 à 3 μ qu'il parvient à cultiver trois fois par ensemencement des organes, du rein notamment. Dans ces expériences, l'identité des germes *examinés* et des germes *cultivés* n'étant rien moins que démontrée, nous considérerons comme nulle et non avenue la partie des essais qui a trait aux ensemencements cadavériques pour les raisons déjà énoncées. Restent les examens directs. Il est *a priori* bien étonnant, étant donné ce qu'on sait aujourd'hui de la pauvreté microbienne relative du sang, même au cours des septicémies avérées, qu'un simple examen lamellaire ne portant que sur quelques milligrammes de ce liquide donne des résultats si constamment positifs. Il est plus étonnant encore, étant donné le nombre prodigieux d'examens hématologiques qu'a provoqués la leucémie, que le contrôle confirmateur d'un fait aussi simple et si constamment observé par Pawlowsky ne se soit pas produit depuis 13 ans qu'a paru le mémoire de cet auteur. Il est dès lors permis de se demander s'il n'y a pas eu méprise, méprise toujours pos-

1. La *diversité* des microbes trouvés, qu'on invoque souvent dans ce genre de discussion, n'est pas à notre sens un argument décisif contre la doctrine microbienne de la leucémie myélogène, puisque cette affection peut être considérée comme un *syndrome* relevant d'infections multiples, mais elle permet simplement de suspecter la validité de recherches qui ne se contrôlent pas réciproquement, puisque jamais elles ne concordent.

2. Pawlowsky, *Deutsche med. Woch.*, 1892, p. 641.

sible avec les préparations hématologiques et spécialement avec celles de sang myélémique où peuvent abonder les débris de toutes sortes (granulations basophiles, boules de chromatine, fibrine, hématoblastes, etc.) si semblables aux parasites. C'est une erreur d'interprétation de ce genre qui a été reprochée à Löwit au sujet de son protozoaire, que Turk a démontré résulter de produits de désintégration nucléaire; et pourtant, que de progrès réalisés dans la technique hématologique entre les recherches de Pawlowsky et celles de Löwit!

En résumé, les faits cités à l'appui de la doctrine parasitaire de la leucémie s'effondrent tous un à un, si bien que, par un injuste revirement, certains auteurs en sont venus à considérer tous les microbes constatés comme négligeables, estimant qu'ils sont « témoins et non causes de la maladie »[1].

II

Voici maintenant l'exposé de nos recherches personnelles, qui, si elles ne tranchent pas définitivement cette question de la pathogénie infectieuse, démontrent à quel point les jugements portés sur elle dans les ouvrages classiques sont prématurés et prouvent que le dernier mot du débat n'est pas encore prononcé. *Nombre de fois nous avons trouvé le sang de leucémiques doué de virulence pendant la vie; chez quatre malades différents nous avons trouvé le même parasite.* Tel est le résultat brutal des expériences que nous allons maintenant détailler.

Elles ont porté sur des malades à peu près comparables, tous atteints de la forme classique de leucémie myélogène décrite par Ehrlich, mais inégalement avancés dans la maladie. Ajoutons toutefois que les quatre sujets ayant donné des résultats positifs présentaient un léger mouvement fébrile et de l'albuminurie. C'est là une remarque qui a sa valeur.

Technique. — La technique adoptée après divers tâton-

1. Gilbert et E. Weil, *Arch. de méd. expér.*, 1904, p. 175.

nements et que nous recommandons de suivre strictement a été la suivante :

On choisit quatre cobayes vigoureux, apyrétiques, à jeun depuis douze heures au moins. Ces animaux, étendus et maintenus côte à côte sur le dos, sont tondus, rasés, nettoyés chirurgicalement au savon, à l'eau et à l'alcool sur une zone de la paroi abdominale de la largeur d'une pièce de cinq francs. L'alcool une fois évaporé, la place est recouverte d'une compresse aseptique.

L'instrumentation consiste en une seringue de gros calibre (50 centimètres cubes) à corps de pompe en cristal gradué par centimètres cubes. Cette seringue, munie d'un ajutage en caoutchouc et d'une aiguille en platine iridié de calibre moyen, est stérilisée par une ébullition de dix minutes dans de l'eau salée physiologique ; on laisse refroidir à la température du corps. La seringue retirée alors du bac stérilisateur est vidée, l'aiguille en platine flambée et l'on ponctionne le malade préalablement laissé à jeun. Celui-ci, placé au voisinage des cobayes, aseptisé soigneusement, et disposé comme s'il s'agissait d'une saignée ordinaire, est ponctionné dans la veine médiane basilique.

L'aspiration, si l'outillage est bon et étanche, si la ligature apposée sur le bras est convenablement serrée, si le calibre de l'aiguille n'est pas trop petit, se fait rapidement sans une bulle d'air.

On retire vivement l'aiguille de la veine et pendant qu'un aide s'occupe du malade, de sa bande élastique et de son pansement, l'opérateur transfuse, sans perdre une seconde, le sang chaud, liquide, dans le péritoine[1] des cobayes. Les animaux reçoivent respectivement 3, 6, 9, 12 centimètres cubes de sang ; 10 centimètres cubes sont en fin de compte ensemencés dans un ballon d'un litre contenant 700 à 800 grammes de bouillon peptoné.

L'opération, quand elle est bien conduite, qu'on dispose

1. L'inoculation *sous-cutanée* produit un œdème lardacé phlegmoneux où l'on retrouve également les coccobacilles spéciaux, mais la possibilité des infections secondaires, avec une lésion aussi superficielle, nous a fait abandonner ce mode opératoire.

d'aides expérimentés (il en faut deux : un pour le malade, un pour les animaux), *n'exige pas, en tout, plus d'une minute.* Le sang injecté dans le péritoine dans ces conditions de température et de rapidité, ne s'y coagule généralement point, tout comme s'il s'agissait d'une transfusion véritable. C'est là, croyons-nous, une des conditions du succès.

Les cobayes sont mis en surveillance et pourvus de leur nourriture habituelle, leur température est prise quotidiennement.

Résultats. — Aux lendemain et surlendemain de cette opération, on s'assure d'abord que le ballon ensemencé, mis à l'étuve et fréquemment agité, demeure stérile.

C'est là une des conditions de validité de l'expérience et qui témoigne de l'asepsie des opérations. Il est en effet assez remarquable que le sang leucémique, qui infectera peut-être le cobaye, ne donne aucune culture directe par ce procédé. Tout développement de germes, de germes communs, et spécialement de staphylocoques doit faire tenir pour suspects les résultats de l'épreuve qu'on devra en ce cas recommencer.

Quant aux cobayes ils se comportent différemment. Il est rare qu'un des quatre animaux, généralement celui qui a reçu la dose massive, ne meure pas dans les 24 ou 48 heures qui suivent l'inoculation, simplement intoxiqué, nullement infecté (la température de l'animal, les cultures en témoignent). On trouve le péritoine lisse et sec ou contenant quelques reliquats fibrineux libres.

Les autres, si le sang se montre virulent, meurent du 4e au 8e jour. La température en ce cas monte rapidement et fortement, dépassant toujours 39° le 2e jour, atteignant 40, 40°,5 quelquefois. Le sang leucémique est-il, au contraire, avirulent, la température rectale des animaux n'excède jamais 39°.

Généralement nous n'attendons pas la mort naturelle des animaux, redoutant les infections agoniques d'une part, redoutant de l'autre la possibilité d'un amendement des phénomènes péritonéaux et la guérison, toujours possible avec certains échantillons de sang. Aussi, dès que la courbe ther-

mique, progressivement élevée, tend à redescendre, c'est-à-dire du 3e au 5e jour, sacrifions-nous l'animal par piqûre du bulbe.

L'abdomen qu'on ouvrira avec des précautions d'asepsie minutieuses, en vue des ensemencements, apparaît généralement rempli d'un liquide plus ou moins rouillé, très fluide, trouble dont l'abondance varie de 5 à 30 centimètres cubes. Des adhérences filamenteuses unissent quelquefois les anses intestinales entre elles, l'estomac, la rate au diaphragme ou au foie. La rate est médiocrement augmentée de volume. Elle peut être normale.

Tel est l'aspect de la péritonite exsudative provoquée par l'inoculation du sang leucémique. Elle témoigne de la présence de germes rares et faiblement virulents, qu'il faut s'efforcer d'isoler et de renforcer.

L'isolement de ces germes est, en effet, assez malaisé. L'ensemencement de l'exsudat sur gélose ne réussit généralement pas; le bouillon offre plus de chances de succès, mais comporte encore un certain aléa. Ces échecs se produisent surtout avec les liquides contenant des germes phagocytés. En présence de ces incertitudes, nous avons adopté le mode opératoire suivant.

Le péritoine une fois ouvert par un faible orifice, la totalité de son contenu liquide est aspiré et recueilli dans des pipettes stériles.

On parfait l'ouverture, puis la rate recueillie avec soin est broyée et inoculée dans le péritoine d'un ou de deux cobayes. Le contenu d'une pipette est de même transmis à plusieurs animaux, à des doses variables (1 à 5 centimètres cubes) et toujours dans le péritoine.

Une seconde pipette sert aux ensemencements en divers milieux.

Le contenu d'une troisième pipette, enfin, est centrifugé avant coagulation, le culot étalé fixé par les méthodes usuelles sert à la recherche microscopique directe. S'il n'y a pas de liquide péritonéal, on fait des frottis avec les néomembranes, spécialement dans les parties sous-diaphragmatiques. A supposer qu'aucun de ces modes de recherche et

d'isolement ne réussisse sur les animaux de la première série (ceux qui ont reçu le sang leucémique), il se peut que le succès se produise avec ceux de la seconde, le passage ayant pour résultat d'exalter la virulence des germes contenus dans l'exsudat initial.

Aspect. Morphologie. — Dans l'exsudat initial les germes peuvent exister à l'état libre; ils sont faciles en ce cas à reconnaître. Sont-ils au contraire phagocytés, ils peuvent échapper à une recherche attentive, mais avec une certaine patience on trouvera de loin en loin un leucocyte bourré de grains oblongs plus ou moins déformés, plus ou moins gonflés par la digestion cellulaire (planche, fig. 1 et 2), son protoplasma disparaît presque; le noyau se confond avec les microbes qui l'entourent. Les préparations à la thionine permettent cependant d'établir une distinction, les nuances tinctoriales n'étant pas identiques pour la cellule et les parasites.

Nous ne nous étendrons pas sur l'aspect, la taille du microbe que nous avons trouvé chez nos quatre malades; il suffit de se reporter à la planche annexée à ce texte pour voir qu'il s'agit de petits cocco-bacilles très voisins ou d'un cocco-bacille variable, dont la taille, le polymorphisme sont fonctions de l'habitat, du degré de phagocytose, du milieu de culture ; mais ce ne sont jamais là que des nuances.

Caractères des cultures. — Dans le bouillon, le cocco-bacille se développe aisément et rapidement, produisant en 24 heures un trouble homogène; cependant à la surface apparaît quelquefois une petite collerette blanche pelliculaire le long des parois du tube et dans le fond se forme un dépôt assez visqueux, difficile à dissocier. Après quelques jours, il se fait un dégagement ammoniacal (odeur, tournesol).

Sur gélose inclinée, il se fait une culture rapide exigeant à peine quelques heures, lorsque le microbe est acclimaté, mais les premières cultures partent quelquefois difficilement; le bouillon, à cet égard, est plus recommandable. Il se fait une couche d'aspect crémeux, transparente, blanchâtre, sans bords nets, très visqueuse.

En gélose profonde, glucosée (technique Veillon), culture lente, gazogène dissociant la gélose, troublant uniformément le milieu transparent sans former de colonies lenticulaires.

Gélatine. — Ne pousse pas.

Pomme de terre. — Culture humide, brillante, épaisse, gris jaunâtre, ayant au début la couleur de la pomme de terre, mais fonçant progressivement vers le brun.

Certaines variétés ne poussent pas sur pomme de terre ou poussent difficilement (microbes des malades H et B).

Lait. — Coagulation.

Coloration. — Facile avec la fuchsine. Avec les bleus basiques, le microbe se colore plus difficilement et prend une teinte bleu pâle. Il ne prend pas le Gram.

Bonne coloration avec la thionine, surtout dans les exsudats pathologiques.

Pouvoir pathogène. — Le cobaye est particulièrement sensible. Avec un germe peu virulent, il y a formation d'une péritonite avec exsudat d'abondance variable. Après plusieurs passages, l'inoculation péritonéale d'une seule goutte de culture en bouillon tue le cobaye en moins de 12 heures avec formation d'un léger exsudat visqueux, transparent, ayant l'aspect d'empois d'amidon, qui se localise sous le diaphragme, et fourmille de cocco-bacilles libres. La rate, le sang, la moelle des os fourmillent aussi de microbes. L'exsudat péritonéal peut dans certains cas être à peine visible. Des frottis exécutés en grattant légèrement la face convexe du foie le révéleront dans ces cas douteux.

L'inoculation sous-cutanée produit une infiltration œdémateuse avec décollement des plans cutané et musculaire et dépôts lardacés mollasses, sans pus véritable; le microbe n'est pas réellement pyogène.

Le lapin est également sensible au cocco-bacille, moins peut-être que le cobaye. L'inoculation intra-veineuse le septicémise rapidement.

La souris ne réagit qu'avec un germe assez virulent, elle résiste souvent.

Vitalité. — Les cocco-bacilles une fois acclimatés se cul-

tivent facilement avec d'assez forts écarts de température, bien que la température optima soit celle des étuves ordinaires.

Ils sont pourtant assez fragiles. La dessiccation, le vieillissement, une température de + 55° les tuent aisément.

Aussi les cultures se conservent-elles difficilement. On peut toutefois les garder plusieurs mois dans les milieux albumineux (bouillon-sérum), en tubes scellés, à l'abri de la lumière.

L'étude des températures démontre des particularités intéressantes. Vers 50° la végétabilité du microbe sur gélose cesse alors que la végétabilité sur bouillon persiste jusqu'à 55°. A 52°, la virulence du cocco-bacille s'amoindrit notablement et progressivement jusqu'à 55°. Une culture tuant le cobaye en 12 heures, en injection péritonéale à la dose de 1/25 de goutte, ne le fait plus mourir qu'en 8 jours, après un chauffage à 53° pendant une heure.

Une culture ainsi atténuée conserve son atténuation avec une certaine fixité et fait souche de cultures filles également atténuées.

Immunisation. — Des essais d'immunisation pratiqués suivant la méthode classique des inoculations de virulence croissante, nous ont permis d'obtenir, chez le lapin, un sérum susceptible de protéger le cobaye. Le mécanisme de cette protection n'est actuellement pas encore précisé.

Classification. — Le ou les germes ainsi isolés par nous du sang leucémique jouissent d'une série de propriétés communes qui nous permettent de les rapprocher du groupe botanique créé par Toni, Trevisan, Lignières, sous le nom de Pasteurelloses.

Nous en rappellerons rapidement les caractéristiques :

Cocco-bacilles, immobiles, très polymorphes, ne prenant pas le Gram, se colorant facilement, spécialement aux deux extrémités, ne liquéfiant pas la gélatine, aérobies facultatifs dégageant une odeur caractéristique. Difficulté de la culture directe[1]. *Fragilité. Vitalité éphémère. Mort à 55°.*

1. Cette difficulté de la culture directe, c'est-à-dire de celle qui part du produit pathologique virulent, en l'espèce le sang leucémique, se retrouve

Caractères inconstants : absence de culture sur pomme de terre et sur gélatine.

Ce sont exactement les caractères trouvés par nous dans nos quatre isolements. Signalons les particularités de chacune de nos variétés :

Cocco-bacilles H... et M... Identiques. Éléments bien isolés, homogènes. Très fins et très courts (planche, fig. 1 *bis* et 2 *bis*) sauf dans les exsudats péritonéaux, surtout lorsqu'ils sont phagocytés (fig. 1 et 2). Poussent sur pomme de terre.

Cocco-bacille B... Quelquefois groupé en diplocoques avec une ébauche de capsule (planche, fig. 3). Un peu plus volumineux que les types H... et M... Pas de culture sur pomme de terre.

Cocco-bacille F... Éléments mélangés, les uns courts, les autres gros et longs, décoloré au centre. Polymorphisme accentué. Capsule quelquefois. Végétation facile. Dégage beaucoup d'ammoniaque. Aurait une tendance à pousser sur gélatine en la liquéfiant.

En résumé, les types H... et M... paraissent en tous points identiques, les types B... et F..., par leur polymorphisme, s'écartent légèrement des précédents, mais dans les limites toutefois autorisées par les créateurs du groupe. Il s'agit de germes au total très voisins.

Signification. Valeur pathogène. Spécificité. — Les pasteurella que nous venons de décrire jouent-elles un rôle actif dans la production de la leucémie ou sont-elles accessoires et secondaires; les microbes sont-ils acteurs ou spectateurs de la maladie? En un mot, quelle est leur signification?

A ceux qui voudraient nous convaincre de la nullité de ce rôle pathogène, en insinuant que notre quadruple constatation est un fait de hasard dérivant soit d'une faute de technique, soit d'une épidémie de laboratoire, soit enfin de la présence réelle mais saprophytique du microbe dans le système circulatoire des malades, nous répondrons par l'argumentation suivante.

chez une autre pasteurella, celle qui crée la septicémie hémorrhagique du cheval. On ne peut l'obtenir que par inoculation péritonéale au cobaye du sang du cheval. Il y a là une analogie frappante avec les résultats constamment négatifs de l'ensemencement du sang leucémique.

Les précautions techniques les plus minutieuses ont été prises pour éviter les infections opératoires des animaux. Celles-ci, de même que les infections épidémiques qui sévissent quelquefois sur les laboratoires, sont rendues invraisemblables par ce fait que, sur 800 cobayes diversement inoculés par nous en l'espace de trois années, seuls sont morts infectés par les pasteurella les animaux mis en expérience avec le sang leucémique, alors que leurs voisins consacrés à la tuberculose ne mouraient jamais, même dans des expériences un peu similaires (transfusion péritonéale de sang de phtisiques) d'infections cocco-bacillaires aiguës ou chroniques.

L'objection du saprophytisme ne peut être radicalement réfutée; mais nous avons de sérieux arguments à lui opposer. On sait bien que les leucémiques sont voués aux infections surajoutées (érysipèle, tuberculose), lesquelles constituent même un des modes de terminaison de la maladie. Mais ces complications ne surviennent qu'à sa phase cachectique. Or, c'est à la période d'état et d'une façon très précoce que nos expériences et nos prélèvements sanguins ont été exécutés; il est même remarquable que, pendant les six derniers mois de la vie, chez deux de nos malades le sang, qui s'était à diverses reprises (de trois en trois mois pendant une année) montré virulent, a brusquement cessé de l'être.

Ce qui rend encore invraisemblable l'idée de saprophytisme, c'est la constance et l'unicité du germe ainsi trouvé. Pendant trois années, à des intervalles de 2, 3, 8 mois, en 10 expériences d'inoculations (4 pour la malade H..., 3 pour le malade M..., 1 pour la malade B... et 2 pour le malade F...), c'est toujours le même germe que l'on rencontre, et rien que lui, sans association aucune!

Ajoutons que les pasteurella se rencontrent exceptionnellement chez l'homme dans l'état de santé ou de maladie. C'est là une garantie supplémentaire.

Par contre, on les retrouve chez l'animal, dans des affections pour la plupart hémorrhagiques (septicémie hémorrhagique du cheval, du bœuf, du mouton, choléra des poules, etc.), qui, à certains égards, se rapprochent de la

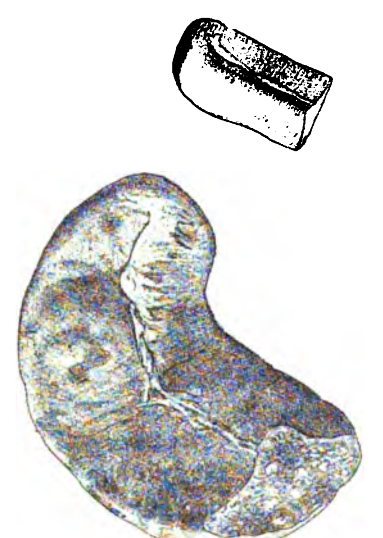
leucémie aiguë de l'homme. Il y a là des analogies que nous signalons en passant.

Nous achèverons cette discussion par l'exposé d'une expérience très incomplète, mais encourageante qui nous permet d'escompter dans l'avenir la réalisation de la leucémie myélogène sur les animaux de laboratoire à l'aide des mêmes germes.

Un cobaye inoculé dans le péritoine avec une culture pure de pasteurella M, légèrement atténuée par un chauffage d'une heure à 53° et sacrifié 6 mois plus tard, fut trouvé porteur d'une énorme rate de 20 grammes, ce qui représente environ 30 à 40 fois son poids normal chez le cobaye.

Les coupes de l'organe (malencontreusement fixé à l'alcool, ce qui n'a pas permis de juger de sa réaction myéloïde) montrèrent surtout des hémorrhagies de la pulpe et des follicules.

Malheureusement, cette splénomégalie, nullement escomptée, car nous n'avions eu jusqu'alors que des insuccès avec ce genre d'essais, fut la seule constatation valable de cette expérience. Un examen (*post mortem?*) du sang du cœur montra une leucocytose de 21 000 avec de nombreux normoblastes et myélocytes éosinophiles.



Aspect de la splénomégalie expérimentalement obtenue chez le cobaye. En haut : rate normale d'un poids 30 à 40 fois moindre. (Grandeurs naturelles.)

Il nous semble que ces résultats, si imparfaits qu'ils soient, nous permettent d'attribuer à ces germes, tant de fois rencontrés et toujours identiques, une signification pathogénique considérable.

Quant aux échecs subis par nos prédécesseurs et par nous-même, en face de certains malades, nous croyons pouvoir les expliquer par les délicatesses de la technique très particulière que nous avons exposée, les difficultés

initiales de la culture des pasteurella, leur fragilité, toutes particularités qui donnent dans une certaine mesure la raison de ces insuccès. Nous croyons aussi que les différences individuelles de la résistance des animaux inoculés, que les variations spontanées de la virulence du sang des leucémiques, variations en rapport avec l'ancienneté de la maladie, peuvent, jusqu'à un certain point, rendre compte de l'inégalité et de la dissemblance des résultats.

Quoi qu'il en soit, nous appuyant sur les faits anciens, sur les données étiologiques, sur nos constatations cliniques et expérimentales, nous croyons qu'on peut actuellement concevoir la leucémie myélogène comme une septicémie chronique [1] dont l'agent infectieux détermine dans les organes hématopoïétiques des lésions définitives, lésions qui survivent à l'infection elle-même et qui impriment au syndrome son cachet spécial et sa gravité En sorte que l'infection, *primum movens* du processus morbide, disparaît ensuite à l'arrière-plan dans les périodes avancées de la maladie.

Mais que penser de la spécificité du germe? Nous nous sommes déjà expliqué à ce sujet. Malgré la constance bactériologique de nos résultats, nous ne croyons pas à cette spécificité. Nous connaissons en dehors de la leucémie véritable un certain nombre d' « infections myélogènes ». En outre, les infections n'ont pas ce monopole; Courcoux et Ribadeau-Dumas [2] ont réalisé de véritables syndromes myélospléniques à l'aide de poisons divers (plomb, tuberculines d'Auclair). Ces faits ont une haute portée générale, ils démontrent que, quoique pathogène, le microbe n'est jamais qu'une cause occasionnelle dans le développement de la leucémie myélogène, il ne saurait donc être spécifique. Ce qui est réellement spécifique, c'est la réaction des tissus, *ce n'est pas la cause, mais le terrain.* Ainsi se trouveront conciliées, dans une certaine mesure, les deux théories que nous avons au cours de ce travail constamment opposées l'une à l'autre, la théorie parasitaire et la théorie néoplasique.

1. La pathologie nous fournit d'autres exemples d'infections très prolongées, aussi prolongées que la septicémie leucémique. Le streptocoque est coutumier du fait.

2. Courcoux et Ribadeau-Dumas, *Soc. de Biol.*, 22 octobre 1904.

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS ET EXPÉRIENCES PRINCIPALES

CAS POSITIFS

I. Mlle H..., 22 ans, domestique.

Début de l'affection par des vomissements, de la diarrhée, quelques douleurs vagues dans le flanc gauche. Un médecin reconnaît l'existence d'une grosse rate. Ictère pendant 15 jours.

La malade se présente à nous le 13 mars 1903, 2 ans après ces accidents : aspect excellent, embonpoint conservé. Rate énorme, dure, foie moyen. Pas de ganglions.

EXAMEN HÉMATOLOGIQUE

Globules rouges	1 800 000		
		Polynucléaires	43
		Mononucléaires	3
		Lymphocytes	0
Globules blancs	340 000	Éosinophiles	1
R.	= 5,5	Myélocytes éosin.	8
G.	= 1,3	» neutr.	35
Normoblastes	1 200	» basoph.	9

Première inoculation. Le 25 mars 1903, 2 cobayes reçoivent respectivement dans le péritoine 10 centimètres cubes de sang liquide, un 3e reçoit 10 centimètres cubes sous la peau du ventre.

1er cobaye meurt en 36 heures sans lésions ni septicémie manifestes. Le péritoine est sec.

2e cobaye. Mort en 6 jours. Léger épanchement pleural; épanchement péritonéal abondant contenant de gros cocci allongés, pour la plupart phagocytés (planche, fig. 1).

La réinoculation de cet épanchement reste négative. Culture négative.

3e cobaye. Inoculation sous-cutanée amène un placard énorme d'infiltration gélatiniforme dans lequel on retrouve et cultive des coccobacilles analogues à ceux du 2e cobaye.

2e inoculation. 13 juin 1903.

1er cobaye. 10 centimètres cubes dans le péritoine. Mort en 36 heures; liquide très abondant, non virulent.

2e cobaye. 5 centimètres cubes dans le péritoine. Mort en 5 jours; liquide abondant contenant des cocco-bacilles qui cultivent facilement, de virulence analogue à ceux de la première inoculation.

3e inoculation. 26 octobre 1903.

1er cobaye. 4 centimètres cubes dans le péritoine. Mort en 24 heures.

2e cobaye. 8 centimètres cubes dans le péritoine. Mort en 5 jours. Le péri[illegible] ne contient pas de liquide, mais la rate et le foie sont

adhérents au diaphragme et des frottis exécutés avec les néo-membranes molles montrent des microbes allongés ayant les caractères du cocco-bacille déjà trouvé.

3e cobaye. 10 centimètres cubes. Sacrifié le 4e jour. Péritoine contenant un liquide rougeâtre cultivant facilement.

L'inoculation de la rate broyée produit une péritonite aiguë avec exsudat crémeux sous-diaphragmatique, fourmillant de cocco-bacilles.

4e inoculation. 2 décembre 1903.

Tous les essais sont négatifs.

La malade meurt le 10 juin 1904. L'inoculation à 3 animaux d'un fragment de sa rate soigneusement broyée demeure sans succès

II. M..., 39 ans, mécanicien.

Le ventre du malade a commencé à grossir en janvier 1902.

Examen le 29 juin 1903. Rate énorme (30 centimètres), foie gros débordant, pas d'adénopathies.

Globules rouges.	1 700 000		
Globules blancs. . .	93 000	Myélocytes	35
		Polynucléaires . . .	52
		Mononucléaires. . .	12
		Éosinophiles	1
		Quelques normoblastes.	

Première inoculation. 1er juillet 1903.

1er cobaye. 12 centimètres cubes de sang dans le péritoine. Mort en 24 heures; on retrouve dans le ventre 30 centimètres cubes de liquide rosé amicrobien.

2e cobaye. 6 centimètres cubes de sang dans le péritoine. Sacrifié 8 jours après. On trouve dans l'exsudat, fort abondant, des grains basophiles oblongs, très gros, presque tous phagocytés (planche, fig. 2).

Culture facile en 48 heures.

Le cocco-bacille est moins virulent que celui de la malade H.

2e inoculation. 28 février 1904.

Trois cobayes sont inoculés. Mêmes résultats que pour les cobayes précédents.

3e inoculation. 3 février 1905.

Tous les résultats sont négatifs.

Mort du malade le 9 juin 1905, après traitement radiothérapique.

III. B..., 32 ans.

Femme d'une bonne santé jusqu'en mai 1903. Gêne dans le flanc gauche l'amène à consulter.

1er mai 1905. Leucémie myélogène typique. Rate énorme.

Sang. Globules rouges. . . . . 2 000 000.

Globules blancs. . .	240 000	Polynucléaires. . .	66
		Mononucléaires. . .	6
		Lymphocytes. . . .	1
		Éosinophiles. . . .	3
		Myélocytes neutr. .	18
		» éosinoph.	5
		» basoph. .	1

Inoculation du sang (3 mai 1905).

Quatre cobayes reçoivent respectivement dans le péritoine 3, 6, 9, 12 centimètres cubes de sang.

Cobaye aux 6 centimètres cubes. Meurt le premier en 48 heures. Ayant présenté le lendemain de l'inoculation une température de 40°,3.

On le tue agonisant. Dans le péritoine, on trouve 6 centimètres cubes de liquide rougeâtre, sale, trouble, contenant des cocco-bacilles assez polymorphes (planche, fig. 3) qui poussent facilement. Un centimètre cube de ce liquide réinoculé à un autre cobaye le tue en 6 jours avec des lésions analogues. Même microbe.

Cobaye aux 9 centimètres cubes. Meurt en 5 jours. Pas de liquide. Quelques adhérences péritonéales.

Cobaye aux 3 centimètres cubes. Meurt en 6 jours. Péritoine sec et lisse.

Cobaye aux 12 centimètres cubes. Meurt en 10 jours. Rien dans le péritoine.

IV. F..., 26 ans, terrassier.

Sujet grand et vigoureux. Affection récente remontant probablement à 2 ans.

Sang, le 3 novembre 1904.

Globules rouges. 2 000 000

Globules blancs. . .	212 000	Polynucléaires . . .	78
		Lymphocytes. . . .	1
		Éosinophiles	1
		Myélocytes	20

Première inoculation. 8 novembre 1904. Quatre cobayes.

Résultats douteux, les ensemencements ayant été pratiqués quelques heures après la mort des animaux.

2e *inoculation*. 24 novembre 1904. Quatre cobayes.

1er cobaye. 5 centimètres cubes. Mort accidentelle.

2e cobaye. 5 centimètres cubes. Est achevé agonisant le 4e jour. Adhérences sous-diaphragmatiques remplies de microbes intra et extracellulaires (planche, fig. 4) assez volumineux et différents des coccobacilles des trois premiers malades. Ils poussent cependant facilement et présentent les mêmes caractères de culture.

3e cobaye. 12 centimètres cubes. Meurt le 6e jour. Liquide abondant, rosé, contenant de rares microbes tous phagocytés.

4e cobaye. 8 centimètres cubes. Sacrifié le 5e jour. Péritoine plein de liquide qui n'est pas virulent et ne cultive pas.

CAS NÉGATIFS

I. M... Leucémie myélogène observée un mois avant la mort. Une inoculation à 3 cobayes ne donne aucun résultat.

II. B... Leucémie myélogène très améliorée par la radiothérapie, mais présentant encore une formule sanguine pathologique.

Globules rouges	2 550 000
Globules blancs	144 000

Inoculations négatives.

III. P... Leucémie myélogène datant de 5 ans. Malade cachectique.

Globules rouges.	1 400 000
Globules blancs.	170 000

Inoculations négatives.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XI

Coloration au bleu polychrome. Grossissement 1 000.

Les figures 1, 2, 3, 4, représentent des préparations faites avec les exsudats péritonéaux de cobayes inoculés avec le sang des leucémiques H, M, B, F; les figures 1 *bis*, 2 *bis*, 3 *bis*, 4 *bis*, placées en regard représentent des frottis des microbes correspondants faits avec des cultures sur gélose.

Fig. 1. — Pasteurella H. Un gros élément mononucléé, dont le noyau n'est pas net, occupe le centre de la figure; il est bourré de cocco-bacilles. Quelques éléments microbiens au voisinage de la cellule. Ils sont plus gros que ceux de la culture (fig. 1 *bis*).

Fig. 2. — Pasteurella M. Deux polynucléaires remplis de cocco-bacilles très gonflés (comparer à la dimension des éléments de la culture : fig. 2 *bis*). Dans cet exsudat les cocco-bacilles étaient tous englobés par les cellules. Ici on a réuni artificiellement deux phagocytes. En réalité, ces cellules étaient très rares dans la préparation en sorte que la recherche microbienne directe semblait au premier abord négative.

Fig. 3. — Pasteurella B. Remarquer le polymorphisme et l'encapsulement des cocco-bacilles, si différents de la régularité des éléments non capsulés des pasteurella précédentes H et M.

Fig. 4. — Pasteurella F. Remarquable par son polymorphisme, ses fortes dimensions; la teinte claire moyenne (analogie avec le choléra des poules). Dans la culture (fig. 4 *bis*) les éléments polymorphes sont plus allongés que ceux des cultures 1 *bis*, 2 *bis*, 3 *bis*.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les différentes formes cliniques et sociales de la Tuberculose pulmonaire. *Pronostic, diagnostic, traitement*, par **G. Daremberg**, correspondant de l'Académie de médecine. — Un vol. in-8° de 400 pages. (Paris, 1905, Masson et Cie, éditeurs.)

Dans cet ouvrage le Dr Daremberg étudie d'abord le diagnostic, le pronostic, le traitement des différentes formes cliniques de la tuberculose pulmonaire. Il montre combien les méthodes physico-chimiques précisent ce diagnostic, ce pronostic, ce traitement; combien nous sommes éclairés par le thermomètre, la balance, les instruments météorologiques, l'analyse chimique des urines et de l'expectoration. Il expose ensuite quelles sont les causes et quel doit être le traitement des différentes formes sociales de la tuberculose; quelle lumière les découvertes de Villemin, de Pasteur, de Koch ont répandue sur l'hygiène prophylactique, et quelle importante contribution elles apportent à la lutte contre la tuberculose, fléau social de notre civilisation intensive et agglomérée, dépensière, imprévoyante et miséreuse. — Dans l'étude des questions qui préoccupent si ardemment l'esprit de nos contemporains, l'auteur s'est efforcé d'apporter les doses d'impartialité et de passion nécessaires et suffisantes pour provoquer l'intérêt et respecter la vérité.

Les Écrits et les Dessins dans les Maladies nerveuses et mentales. *Essai clinique*, par **J. Rogues de Fursac**, ancien chef de clinique à la Faculté de médecine de Paris. — Un vol. in-8° de 318 pages avec 232 figures dans le texte. (Paris, 1905, Masson et Cie, éditeurs.)

Le Dr J. Rogues de Fursac, déjà connu du public médical par son *Manuel de Psychiatrie* dont la 2e édition vient de paraître, publie sous ce titre un ouvrage essentiellement clinique où sont étudiées sous une

forme objective les manifestations des troubles nerveux et mentaux dans les écrits et dans les dessins. L'intérêt qui s'attache à l'examen des écrits et des dessins pathologiques est connu de tous les médecins et de tous les psychologues. « En effet, écrit l'auteur dans son avant-propos, l'écriture, en tant que manifestation motrice, traduit les anomalies de la motilité, et, en tant que langage, les anomalies de l'esprit. L'examen des écrits nous renseigne ainsi sur l'état de deux fonctions nerveuses essentielles : la motilité et l'intelligence. Il en est de même des dessins, avec cette différence que, d'une exécution plus compliquée et d'un emploi moins usuel, leur utilité pratique est nécessairement plus limitée. » L'étude des écrits et dessins est surtout importante quand il y a lieu d'étudier rétrospectivement un cas de maladie nerveuse ou mentale, soit en clinique ordinaire, soit en médecine légale (testaments), soit en pathologie historique. En effet, ils constituent des documents précis, matériels et inaltérables, et par conséquent des éléments cliniques de premier ordre. L'ouvrage comprend trois parties : 1[re] *partie*, considérations générales sur les écrits pathologiques; 2[e] *partie*, les écrits dans les diverses maladies nerveuses et mentales; 3[e] *partie*, les dessins. L'ouvrage est illustré de 232 figures originales, dont un certain nombre reproduisent des tableaux où des malades ont peint leur délire, et sont aussi curieuses au point de vue artistique qu'au point de vue médical.

Le diabète non compliqué et son traitement, par le professeur **R. Lépine**. 1 vol. in-16 de 96 p. de la *Collection des Actualités médicales*. (Paris, J.-B. Baillière et fils, 1905.)

Sous une forme simple, claire et concise, le professeur Lépine a rassemblé dans ce petit livre toutes les notions essentielles qui se rapportent à la question du diabète non compliqué. Sa compétence particulière sur ce sujet, auquel il a apporté tant d'importantes contributions, lui a permis de dire en peu de mots l'état exact de nos connaissances sur la partie théorique de la question.

Quant à la partie pratique, c'est-à-dire au diagnostic, au pronostic et au traitement, elle tient une place relativement importante dans l'ouvrage. Les régimes, les médications tant anciennes que nouvelles y sont indiqués très exactement et sans détails inutiles; leurs indications sont précisées et leur valeur jugée en connaissance de cause. Aussi ce petit livre a-t-il sa place marquée dans la bibliothèque de tout praticien.

C. A.

La scrofule, par **P. Gastou**. 1 broch. in-8 de 100 pages avec fig. en noir dans le texte et 4 pl. en couleurs. (Paris, O. Doin, éditeur, 1904.)

Au moment où le mot *scrofule* est en train de disparaître de la terminologie médicale, il est intéressant de rechercher ce qu'il exprimait et d'expliquer, à la lumière des connaissances actuelles, le rôle de ce facteur morbide dont l'importance était naguère si grande. Le travail de M. Gastou tente de réaliser cette interprétation et de définir la nature du trouble pathologique qui constitue la scrofule. Il s'agit, selon lui, d'une septicopyohémie à manifestations viciées : pyodermites, suppurations superficielles ou profondes, muqueuses, cutanées ou sous-cutanées, adénopathies et altérations vésicales viciées. Ces lésions infectieuses sont en rapport avec des lésions systématisées de l'appareil lymphatique. Leur évolution prédispose à la tuberculose et probablement à certaines néoplasies malignes du tissu lymphoïde.

C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.

17e Année. **Septembre 1905.** **N° 5.**

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

LE PURPURA MYÉLOÏDE ET LES ÉRYTHÈMES INFECTIEUX HÉMORRAGIQUES A FORME PURPURIQUE

(PURPURAS HÉMORRAGIQUES FAUX OU SECONDAIRES)

PAR

E. LENOBLE
Ancien interne des hôpitaux de Paris,
Médecin-adjoint de l'hôpital civil de Brest.

Dans un premier mémoire paru en 1903 dans ce même recueil, nous avons attiré l'attention sur une variété particulière de purpura à lésions sanguines intéressant les centres de l'hématopoïèse, pour lequel nous avons proposé le nom de *purpura hémorragique vrai* ou mieux de *purpura myéloïde*. Ce travail résumait et complétait les différentes productions que nous avions publiées sur le même sujet dans notre Thèse inaugurale (1898), à la Société médicale des hôpitaux en 1898, au Congrès international de médecine en 1900. Depuis lors, nous avons recueilli de nouvelles observations qui paraissent confirmer notre impression première et que nous allons faire connaître pour répondre aux objections et critiques soulevées par les nombreux auteurs qui ont repris l'étude des purpuras. Il faut que la variété que nous avons décrite soit bien rare, car, parmi les

descriptions données depuis cette époque, nous ne connaissons que l'observation de MM. Lœper et Crouzon qui la rappelent dans ses grandes lignes, et encore ces auteurs attribuent-ils à une action médicamenteuse ce qui nous paraît être la résultante directe d'une intoxication spéciale. Nous avons pour but, en reprenant cette question qui est loin d'être épuisée, bien moins d'entraîner la conviction absolue dans la légitimité d'un nouveau type morbide qui, pourtant, nous paraît indiscutable, que de déterminer les esprits curieux à poursuivre la solution d'un problème de tout premier ordre : le purpura myéloïde mérite-t-il de prendre place à côté des grandes toxémies hémorragipares? C'est là notre conviction absolue, mais nous ne pouvons l'étayer encore sur une base indiscutable, puisque nous n'avons pu faire l'étude anatomique des organes des sujets dont nous avons rassemblé l'histoire. Alors même notre conception prêterait à la critique, puisqu'il resterait à définir la nature de la toxine dont l'action paraît s'exercer d'une façon élective sur les centres de l'hématopoïèse. Une pareille question, pour être entourée de tant d'obscurités, n'en est que plus intéressante à résoudre. Et pourtant, notre conviction reste entière, parce que, jusqu'à présent, les objections que l'on nous a faites ne sont pas à l'abri de graves reproches.

Le problème est d'autant plus ardu qu'à côté du purpura myéloïde prennent place des formes intermédiaires, dont une surtout, décrite par M. Nanu sous le nom de Purpura chronique à grandes ecchymoses, s'en rapproche beaucoup par ses caractères cliniques. Nous ne pensons pas toutefois que les profondes différences observées à l'examen du sang puissent s'expliquer seulement par le degré variable d'une infection univoque. Nous aurons à discuter les raisons qui nous semblent plaider contre une pareille assimilation.

Le présent travail se divise naturellement en deux parties. Dans la première, nous n'aurons en vue que le purpura myéloïde. Nous étudierons ensuite les affections qui, tout en s'accompagnant de symptômes analogues, en diffèrent absolument par leur formule sanguine; nous leur donnons le nom d'*érythèmes infectieux hémorragiques à*

forme purpurique, car, à notre avis, on a abusé du terme « purpura » en comprenant sous ce vocable nombre d'états différents dans lesquels les ecchymoses occupent une part prépondérante. Nous pensons qu'il y aurait intérêt à restreindre cette dénomination au seul purpura myéloïde, considéré comme une affection primitive des appareils sanguiformateurs à point de départ intestinal. Enfin, nous dirons quelques mots de la maladie de Barlow, pour laquelle nous avons proposé une conception nouvelle qui la rapproche du purpura vrai.

Les observations qui suivent concernent des sujets présentant la variété aiguë ou subaiguë observée aux diverses phases de la maladie. De leur ensemble, on peut tirer des renseignements intéressants sur l'évolution cyclique et régulière des altérations sanguines. Nous les publions en première ligne à titre de documents et l'on pourra se rendre compte, par leur lecture attentive et la comparaison des numérations qui les accompagnent, que ces lésions suivent une marche parallèle à l'intensité du facteur infectieux qui les commande. Même, alors qu'une affection étrangère se surajoute au purpura myéloïde comme dans l'observation I, la formule hématologique reste identique à elle-même, et les perturbations apportées dans le fonctionnement des centres de l'hématopoïèse évoluent pour leur propre compte sans modifications appréciables des phénomènes réactionnels; preuve nouvelle que cette formule est bien spécifique d'une altération spéciale de la moelle osseuse.

Notre technique a été la même que celle que nous avons employée pour nos premières recherches. Nous nous sommes servi des instruments du Pr Hayem, de son dernier liquide et de sa terminologie. N signifie nombre de globules rouges; R richesse globulaire; G valeur globulaire par rapport à l'unité; B nombre de globules blancs; H nombre des hématoblastes; Rn nombre des hématies nucléées comptées sur les préparations sèches colorées; ce nombre a été rapporté au pourcentage des leucocytes et multiplié par la proportion totale de ces cellules dans le millimètre cube de sang. Toutes les préparations ont été soigneuse-

ment examinées avec la platine mobile du microscope, qui nous permettait de parcourir rapidement un très grand nombre de champs histologiques sans revenir sur des régions déjà explorées.

Nous adressons nos remerciements à nos confrères qui nous ont signalé les malades dont les observations suivent : les Drs Thielemans, de Béchon, Guyader, Landouaré, Quelmé.

I. — LE PURPURA MYÉLOÏDE

OBSERVATION I. — *Purpura myéloïde aigu survenu au cours d'une grossesse. Réapparition éphémère au cours d'une 2e grossesse.*

La nommée M..., âgée de 21 ans, n'aurait jamais été malade sauf étant enfant où elle a eu la rougeole. Depuis elle n'aurait eu que des migraines. Elle n'a jamais eu de tendances aux ecchymoses ni aux épistaxis. Elle se rappelle pourtant qu'il y a une année, à l'occasion de l'ablation d'une dent, elle aurait eu une hémorragie qui a duré toute une nuit.

Sa mère est morte à 39 ans après avoir toussé pendant un an. Son père est mort à 50 ans à la suite d'un accident. Elle avait une sœur et deux frères morts, l'aîné le premier jour de la naissance, le deuxième à 3 ans à la suite d'une longue maladie, pendant laquelle ses dents tombaient (?). La sœur est morte à 11 mois. Personne dans la famille n'aurait eu tendance à saigner facilement.

Elle-même a été réglée à 14 ans 1/2; ses époques étaient régulières et normales comme quantité. Mariée le 20 janvier 1903, elle devint enceinte au bout d'un mois. Vers le 14 juillet 1903, apparurent aux bras de petites taches « qui avaient la couleur du sang ». Les bras en étaient couverts surtout aux avant-bras. Elle ne sait si les taches apparurent sur les autres parties du corps. Mais il n'y a pas alors eu d'hémorragies. Elle n'avait pas de troubles gastriques, elle n'était pas constipée. A la fin du mois d'août, les urines devinrent foncées. Dans les premiers jours de septembre, la vue baissa. A peu près au même moment se produisit une première stomatorragie qui dura peu de temps. Quelques jours après, une nouvelle stomatorragie plus longue fit son apparition et la nuit dernière elle remplit deux mouchoirs d'un sang sale. Elle n'aurait pas pâli beaucoup. Depuis 2 à 3 jours, enfin, les mouvements du fœtus s'arrêtèrent.

ÉTAT ACTUEL (*9 septembre 1903*). Éruption très discrète de petites taches pourprées en voie de disparition pour la plupart sur le thorax et sur les bras. Au-dessus du coude droit, on constate la présence de deux ecchymoses en voie d'effacement.

Sur les jambes et sur les cuisses existe une poussée plus récente,

mais très discrète, de petites taches lenticulaires d'un rouge sombre.

Il n'y a pas d'enflure des jambes. Le sujet accuse seulement des douleurs dans le plein des membres, surtout au membre inférieur gauche, moins fortes à droite, nulles aux membres supérieurs, sauf à droite. Ces douleurs ne se manifestent qu'à l'occasion d'une fatigue, la montée d'un escalier par exemple. Le teint est jaune, les conjonctives décolorées, la langue recouverte d'un enduit blanchâtre. Les gencives et la face interne des lèvres présentent de petites ecchymoses du volume d'une tête d'épingle. La dentition laisse à désirer. La muqueuse de la bouche est blanchâtre.

Le sujet n'a jamais eu de sensation d'oppression, mais depuis le 4 septembre, elle se plaint de douleurs dans le ventre.

ABDOMEN. — Utérus gros de 6 mois. Ni le foie ni la rate ne sont hypertrophiés. La palpation du côté gauche, sur le trajet du côlon descendant, est douloureuse, et la malade ne peut se coucher sur ce côté. Cette douleur a été plus forte ces derniers jours. Depuis le 4 septembre, le sujet a dû garder le lit, et a des gaz fréquents (éructations). On ne peut, même avec l'épreuve de l'eau, faire clapoter l'estomac.

C'est à la même époque (4 septembre) que les urines devinrent rouges, en même temps le sujet eut deux selles diarrhéiques jaunâtres, sans mélange de sang, mais accompagnées de douleurs sur le trajet du gros intestin. Peu de jours après, réapparition des douleurs avec une selle diarrhéique accompagnant l'augmentation du sang dans les urines. M... vivait alors à la campagne, mangeait du lard, du lait, des bouillies, des laitages. Actuellement, l'appétit semble renaître, il n'existe ni maux de tête, ni fièvre, mais les narines sont remplies de croûtes sanguinolentes. Le sujet est constipé, les selles sont verdâtres et dures. Le pouls est fréquent, 96. Le cœur est précipité, à la pointe le premier bruit est précédé d'un souffle présystolique bref. Le deuxième bruit aortique est éclatant, le premier bruit de l'artère pulmonaire est soufflant. Les vaisseaux du cou sont animés de battements, mais on n'y constate pas de souffle. Le sujet ne tousse pas, sauf parfois en hiver. Il existe quelques fines crépitations au niveau du hile du poumon gauche. Il n'y a pas de ganglions. Les yeux présentent une légère inégalité pupillaire, la pupille droite est plus large, le sujet voit plus mal de ce côté, mais la vision a tendance à redevenir normale. Elle distingue les personnes qui l'entourent.

Les urines sont émises en assez grande abondance, il y a de la pollakiurie nocturne. Cette urine a été rouge sang vif, maintenant elle renferme encore du sang avec des mucosités sanguinolentes.

Au toucher, la tête fœtale se meut de bas en haut, mais le fœtus reste inerte. En faisant le toucher combiné, on détermine du clapotement dans le gros intestin à gauche.

Les urines très rosées ne renferment pas de sucre, mais une forte proportion d'albumine. Elles présentent au spectroscope la double raie

de l'oxyhémoglobine. Au microscope, après centrifugation, on y constate un dépôt grisâtre renfermant des globules, mais surtout des cristaux d'hématéine.

Le traitement ordonné fut : chlorure de calcium, 3 grammes; perchlorure de fer, 15 gouttes; lait, jus de viande.

L'examen des yeux a été pratiqué le 10 septembre par M. le Dr Aubineau : la malade fut examinée chez elle, au lit, cet examen fut forcément incomplet. « Pas d'inégalité pupillaire, réaction pupillaire normale. *Fond d'œil :* pâleur et peut-être léger œdème de la rétine surtout à droite, mais ni hémorragies, ni lésions visibles à l'ophtalmoscope. Papilles normales. Paralysie de la 6e paire à gauche très accentuée, donnant de la diplopie homonyme dans le regard en face et à gauche. Lorsque la malade évite la diplopie en fermant un œil, elle accuse une bonne vision. (Les troubles visuels indépendants de la diplopie qui sont survenus vers le 1er septembre ont disparu. Ils ont pu être dus au mauvais état circulatoire de la rétine qui se manifeste encore aujourd'hui par la pâleur et le trouble de la membrane rétinienne.) »

16 septembre 1903. Depuis 3 jours, le sang a disparu des urines, et actuellement elles sont jaunes et un peu troubles. Hier matin se produisit un léger suintement sanguin de la gencive inférieure au niveau des dernières grosses molaires très rapidement disparu. Il n'y a pas de maux de tête, l'épistaxis ne s'est pas reproduite; le même jour expulsion d'un fœtus du sexe féminin mort et macéré, des narines duquel s'échappait du sang noir. L'avortement ne s'est accompagné que d'une faible perte de sang.

Les taches purpuriques des membres inférieurs sont en pleine voie de disparition, sauf deux ou trois foncées au niveau de la cuisse gauche. Il n'y a plus de douleurs dans ces membres ni aux membres supérieurs.

Il existe un très léger œdème des membres inférieurs au niveau des malléoles. Le doigt y laisse une très légère empreinte qui disparaît très vite. Il n'y a pas de phlébite.

Le ventre est légèrement distendu par les gaz, il est toujours douloureux dans le flanc gauche à la palpation. Cette douleur commence un peu au-dessous des fausses côtes gauches et se prolonge sur le trajet de l'intestin jusque dans la fosse iliaque correspondante. Les selles ont été faciles tous ces jours derniers. L'estomac clapote sourdement après l'épreuve de l'eau. On ne constate d'hypertrophie ni du foie ni de la rate. Le globe utérin est légèrement douloureux. La langue est assez bonne. Le visage est moins jaune, les muqueuses plus colorées. On constate un souffle extra-cardiaque au niveau de l'orifice pulmonaire, pas de thrill dans les vaisseaux du cou. Les poumons sont sains. Les pupilles sont égales. Il y a toujours de la paralysie dans le domaine du droit externe gauche. La vue est conservée.

Les urines renferment une notable proportion d'albumine, elles sont troublées par les lochies abondantes et non fétides. Elles ne renferment pas de sucre. Pas de raies spectroscopiques.

27 septembre 1903. Les hémorragies n'ont pas reparu. La malade redevient rosée. Les muqueuses se recolorent. Il y a eu une légère poussée fébrile le 4e jour qui a suivi la fausse couche. Les taches purpuriques anciennes sont en pleine voie de disparition. Il existe encore de la paralysie, mais moins marquée de l'oculo-moteur externe. Le sujet a essayé de manger un peu de viande blanche, mais les douleurs de ventre ont reparu accompagnées de cinq à six selles diarrhéiques. D'ordinaire existent deux à trois selles diarrhéiques. Il existe une légère tendance à l'œdème des membres inférieurs. Langue un peu sale, gencives en bon état. On ne constate pas de clapotement gastrique. Il n'y a pas de ganglions, la rate ni le foie ne sont perceptibles à la palpation.

Les urines sont toujours albumineuses. On ordonne une cuillerée à bouche par jour de moelle osseuse de veau, de l'acide phosphorique et une alimentation légère.

21 octobre 1903. Excellent état des organes, mais on constate, sans avoir besoin de recourir à l'épreuve de l'eau, un clapotement gastrique intense. Il existe une très légère constipation. Il n'y a plus d'œdème des jambes. Les phénomènes parétiques de l'œil sont presque complètement disparus et la parésie de l'oculo-moteur externe ne se montre qu'à peine à la limite externe de la course de l'œil en dehors. Les urines renferment encore une assez forte proportion d'albumine.

1er juin 1904. La malade a été revue à cette date. Jusqu'à il y a 5 mois, sa santé avait été excellente. Cependant, en février 1904, à la suite de l'ablation d'une dent, le sujet eut une hémorragie profuse qui n'a pu être arrêtée que difficilement. En décembre dernier, elle devint grosse et la grossesse marcha d'abord régulièrement, sans autre signe que de légers maux de tête. Le 20 mai, les maux de tête devinrent plus forts, localisés à la nuque, puis pendant 2 à 3 jours apparurent des vomissements bilieux à l'occasion de l'alimentation. Le 28 mai, apparition du sang dans les urines; jusque-là l'albumine avait persisté, mais beaucoup moins forte. En même temps, éruption de quelques taches pourprées sur les jambes avec hémorragies gingivales légères. Depuis le 24 mai, apparition d'une paralysie faciale droite périphérique. Les dents du côté droit sont cariées.

État actuel. — La face est jaune, les muqueuses pâles, la langue est sale. Il existe de petites excoriations gingivales. Les urines sont franchement rosées et renferment du sang. Les jambes sont légèrement enflées, cependant le godet difficile à produire disparaît facilement. Il existe des traces d'une éruption purpurique en voie de disparition et deux à trois nouvelles taches à la partie inférieure de la cuisse gauche. Aux membres supérieurs, quelques taches sont en voie de dis-

parition, sauf une toute récente. Le deuxième bruit aortique est plus fort que normalement, les poumons sont sains, pouls : 76. On ne constate pas de ganglions au niveau du cou ni des aisselles, mais quelques-uns très petits dans les deux aines surtout à gauche. Le foie ni la rate ne sont accessibles. Il existe une légère éventration et l'on détermine un sourd clapotement de l'estomac. L'utérus paraît gros de 5 mois, les parties fœtales sont difficiles à distinguer, il n'y a pas de mouvements fœtaux, pas de bruits du cœur.

17 juin 1904. Hémorragie gingivale dans la nuit de mardi à mercredi (15 juin), jeudi et vendredi matin. On constate quelques taches d'un rouge sombre disséminées sur les cuisses, très rares (trois à quatre à peine). On en trouve cinq à six autres au cou, sur les reins, sur les bras. Les gencives présentent quelques excoriations. Les urines sont encore sanglantes. Les jambes sont modérément enflées. On ne constate toujours pas de foie, de rate, ni de ganglions. Le ventre est aplati. La paralysie faciale persiste. L'examen électrique pratiqué par le Dr Chuiton révèle une abolition de l'électricité faradique pour les nerfs et les muscles du côté paralysé.

Examen des yeux par le Dr Aubineau. — « Traces d'hémorragie ancienne de la rétine se présentant en bas de la papille (image renversée) sous forme de points noirâtres. Rien dans la région maculaire. Pas de lésions choroïdiennes. Vue : 1 de chaque œil. Vision éloignée et rapprochée bonne. »

28 juillet 1904. Avortement le 5 juillet qui s'est fait rapidement. A la suite il n'y a pas eu d'hémorragie, il n'y a pas eu d'éruption purpurique sur le corps. Actuellement les muqueuses sont colorées, la langue est bonne, il existe un peu de constipation. Les urines renferment encore une forte proportion d'albumine. La paralysie faciale est presque complètement guérie.

EXAMENS DU SANG. — PREMIÈRE SÉRIE : 1903

A) *Numérations (par millimètre cube de sang).*

	N	R	G	B	H	Rn
1° *8 sept. 1903.*	2511000	1773043	0,7	21700	124000	1252,08
2° *16* — .	2363000	1773043	0,75	21390	217000	0
3° *27* — .	2883000	2955075	1,0	15500	248000	0
4° *21 oct. 1903.*	3782000	2955075	0,77	9920	444410	0

Premier examen. — Hématoblastes pour la plupart gros, immobiles ou peu mobiles avec un certain nombre de petits éléments peu mobiles. Quelques plaques cachectiques. Formes pâles imprécises représentant peut-être des hématoblastes en voie de destruction.

2e examen. — Un grand nombre d'hématoblastes tout petits et mobiles, mais il en existe un grand nombre encore de volumineux, immobiles ou agités de mouvements browniens.

3° EXAMEN. — Globules blancs très granuleux. Hématoblastes encore gros et immobiles.

4° EXAMEN. — Hématoblastes très nombreux encore gros, mais mobiles; un grand nombre de petits hématoblastes très mobiles.

B) *Sang pur dans la cellule à rigole.*

1° *9 septembre 1903.* Hématies en petites piles et en petits îlots bien colorés, interceptant des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve un grand nombre de globules blancs et un certain nombre de gros hématoblastes. Rapidement on voit se former un réticulum n° 3. Quelques hématies se meuvent sur leur axe lentement.

2° *16 septembre 1903.* Hématies en petites piles et en petits îlots suffisamment colorés interceptant des mers plasmatiques petites dans lesquelles on trouve un grand nombre de leucocytes et une quantité considérable d'hématoblastes. Rapidement, on voit se former un réticulum à mailles fines, à fibrilles serrées (n° 3). Pas de pseudo-parasites.

3° *27 septembre 1903.* Sang encore très anémié, disposé en petites piles et en petits îlots pâles séparant des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve des globules blancs en quantité moyenne, quelques plaques cachectiques, et des hématoblastes en nombre assez grand. Formation rapide d'un réticulum n°·3. Pas de pseudo-parasites.

4° *21 octobre 1903.* Hématies bien colorées en piles et en îlots suffisamment compacts. Dans les mers plasmatiques, peu de leucocytes. Hématoblastes en grand nombre. Pas de réticulum.

C) *Examen de la coagulation.*

1° *8 septembre 1903.* Le sang s'écoule rapidement en 4 minutes 1/2. Coagulation en 6 minutes 1/2. Caillot rose clair. Pas de séparation.

2° *9 septembre 1903.* Sang rosé s'écoule facilement; en 5 minutes, deux tiers d'éprouvette sont remplis. Coagulation en 7 minutes. Pas de séparation après 1 h. 1/2. Le lendemain, une goutte de sérum apparaît à la partie supérieure du caillot, il est clair, jaune verdâtre et se se résorbe après 24 heures.

3° *16 septembre 1903.* Sang pris assez difficilement en 6 minutes 1/2 (deux piqûres sont nécessaires pour remplir une éprouvette). Il se coagule au sortir des vaisseaux et forme un petit caillot adhérant à la peau. Coagulation en 9 minutes. Coagulum rouge. Pas de séparation après 2 heures. Elle commence après 2 h. 1/2 par deux logettes à la partie supérieure qui se remplissent d'un sérum clair et jaunâtre. Après 8 h. 25, le caillot est entouré d'une zone de sérum clair qui augmente encore. La séparation totale n'est effectuée que le lendemain matin (après 24 heures) : la quantité est alors un peu inférieure à la moitié de la somme totale du contenu de l'éprouvette. Ce sérum est d'un jaune clair. *Après 48 heures :* sérum pâle; quantité : à peu près 1 centimètre cube, légèrement jaunâtre, se trouble par l'aspiration

Réaction, franchement alcaline. Examen spectrosc. : double raie de l'oxyhémoglobine. Pas de Gmelin.

4e EXAMEN. — *27 septembre 1903.* Le sang s'écoule en 6 minutes, coagule sur les bords de la plaie, dans l'éprouvette la coagulation se fait en 10 ou 11 minutes. Le coagulum est rose franc. Après 20 minutes, apparition d'un sérum qui, en 2 heures, occupe la moitié de l'éprouvette. *Après 24 heures :* petit caillot mesurant un demi-centimètre de large sur 1 centimètre de hauteur très élastique. Sérum légèrement foncé, clair, quantité : 1 centimètre cube représente à peu près les 2/3 du volume de l'éprouvette. Réaction très alcaline; streptosc. : double raie de l'oxyhémoglobine, légère raie d'urobiline. Pas de Gmelin.

5° *21 octobre 1903.* Le sang s'écoule en 5 minutes; 2/3 d'éprouvette sont pris: coagulation en 8 minutes. Caillot rouge franc. Début de la séparation après 35 minutes. Après 2 heures, il occupe la moitié de l'éprouvette. Après 48 heures, quantité de sérum : un demi-centimètre cube; réaction alcaline; spectrosc. : double raie de l'oxyhémoglobine. Le caillot, petit, cylindrique, est déjà friable.

D) *Numération des globules blancs sur les lames colorées.*

1er EXAMEN. *8 septembre 1903*, sur 800.

Polynucléaires neutrophiles	73,50 p. 100
— éosinophiles	1,62 —
Lymphocytes	9,25 —
Mononucléaires clairs	10,87 —
Myélocytes neutrophiles	4,15 —
— éosinophiles	0,62 —
Mastzellen	0,00 —
Cellules de Turk	0,00 —
Globules rouges à noyau	4,62 —

2e EXAMEN. *9 septembre 1903*, sur 800.

Polynucléaires neutrophiles	76,62 p. 100
— éosinophiles	1,25 —
Lymphocytes	10,25 —
Mononucléaires clairs	9.37 —
Myélocytes neutrophiles	3,50 —
— éosinophiles	0,25 —
Mastzellen	0,00 —
Cellules de Turk	0,00 —
Globules rouges à noyau	6,25 —

3e EXAMEN. *15 septembre 1903*, sur 900.

Polynucléaires neutrophiles	83,32 p. 100
— éosinophiles	2,66 —
Lymphocytes	6,66 —

Mononucléaires clairs	6,44 p. 100.
Mastzellen	0,22 —
Myélocytes neutrophiles.	0,77 —
— éosinophiles	0,00 —

4e Examen. 27 *septembre 1903*, sur 500.

Polynucléaires neutrophiles	80,0 p. 100
— éosinophiles	2,0 —
Lymphocytes.	6,3 —
Mononucléaires clairs	10,0 —
Mastzellen	0,6 —
Myélocytes neutrophiles.	1,0 —
— éosinophiles.	0,0 —

5e Examen. *22 octobre 1903*, sur 300.

Polynucléaires neutrophiles	57,33 p. 100
— éosinophiles	6,00 —
Lymphocytes.	10,66 —
Mononucléaires clairs	26,66 —
Mastzellen	0,33 —
Myélocytes	0,00 —

E) *Examens du sang sec coloré sur lames.*

Fixation. Procédé : Dominici-Lenoble (liquide de Lenoble), acide osmique à 1/50; acide chromique à 1/100.

Coloration. Triacide d'Ehrlich; éosin-méthylèn-blau; éosine-toluidine; bleu de Unna; éosine-hématéine acide.

1° *8 septembre 1903. Hématies.* Elles sont remarquables par leur inégalité de volume; à côté d'un certain nombre de globules géants, on trouve des globules nains. Les globules ont bien pris les matières colorantes, mais un certain nombre a la forme d'un anneau avec décoloration de la partie centrale, ou encore munie comme d'un bouton coloré par l'éosine (polychromatophilie). Poïkilocytose manifeste : hématies en cornemuses, étirées, quelques-unes à forme de pseudo-parasites. Grand nombre d'hématies nucléées appartenant pour la plupart à des normoblastes adultes, parfois le noyau est double ou bourgeonnant, pas de cinèse, nombre d'hématoblastes rares, très volumineux. Pas de mégaloblastes.

Leucocytes. Le plus grand nombre appartient aux polynucléaires neutrophiles à grains très serrés. Pas d'éléments en atrophie, mais un grand nombre très petits à noyaux très colorés. Les éosinophiles sont en nombre relativement peu considérable. Pas de mastzellen. Lymphocytes plus nombreux que normalement, quelques-uns appartenant à la variété décrite par le professeur Hayem à protoplasma coloré. Mononucléaires en nombre moins considérable que normalement, le plus

grand nombre à noyau contourné, parfois avec des vacuoles dans le protoplasma.

Myélocytes. Les neutrophiles myélocytes sont en nombre relativement considérable, quelques-uns à noyau allongé ou échancré. On y trouve aussi de beaux échantillons de myélocytes éosinophiles. On y voit quelques cellules d'Ouskow : globules blancs à noyau unique pâle à protoplasme renfermant des granulations moins nombreuses et moins serrées que les polynucléaires ordinaires.

2° *9 septembre 1903.* Même aspect que précédemment. Mêmes globules rouges nucléés sans mégaloblastes. Très peu d'hématoblastes. Mêmes types de leucocytes et de myélocytes.

3° *15 septembre 1903.* Globules rouges encore inégaux avec grand nombre de globules intermédiaires d'Hayem, moins de poïkilocytose. *Disparition des globules rouges à noyau.* Apparition d'hématoblastes en assez grand nombre. Les leucocytes appartiennent surtout à la variété des neutrophiles. Les éosinophiles ont fait leur apparition en assez grand nombre. Les grands mononucléaires sont assez nombreux, ils ne présentent plus de stomates. On trouve un nombre assez considérable de petits mononucléaires et des lymphocytes dont bon nombre appartient à la variété d'Hayem. *Encore des myélocytes francs tous neutrophiles.*

4° *27 septembre 1903.* Les globules rouges sont le plus souvent normaux avec, de distance en distance, des globules à centre blanc, à prolongements, mais ils sont rares. Très peu de microcytes. Pas de globules rouges à noyau, mais apparition d'une grande quantité d'hématoblastes entre les hématies. Parmi les leucocytes surtout neutrophiles, on trouve un assez grand nombre d'éosinophiles. Les mastzellen sont plus nombreux, les mono et les lymphocytes peu abondants. Encore de très rares myélocytes neutrophiles.

5° *21 octobre 1903.* Même aspect que sur la préparation précédente. Disparition des myélocytes.

DEUXIÈME SÉRIE : JUIN 1904

A) *Numérations (par millimètre cube du sang).*

	N	R	G	B	H	Rn
1° *1er juin 1904.* . .	3348000	2216306	0,66	11160	238700	9,3
2° *17* — . . .	3379000	1773045	0,52	9620	»	0,0

Dans le premier examen, hématoblastes gros, la plupart mobiles, un certain nombre peu ou pas. Ils n'ont pu être comptés par suite d'accident lors du deuxième examen.

B) *Sang pur dans la cellule à rigole.*

1° *1er juin 1904.* Hématies bien colorées en piles et en îlots peu épais, interceptant des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve

un nombre assez considérable de globules blancs, et un grand nombre d'hématoblastes. Pas de pseudo-parasites. Très rapidement, formation d'un réticulum à fibres minces, à mailles étroites.

2° *17 juin 1904*. Même aspect de la préparation.

C) *Examen de la coagulation.*

1° *1er juin 1904*. Sang pris à 10 heures du matin, rouge, s'écoule facilement. En 4 minutes, une éprouvette est prise. Coagulation en 8 minutes. Caillot rouge franc. Pas de séparation.

2° *17 juin 1904*. Sang rouge, s'écoule facilement, en 4 minutes une éprouvette est prise. Coagulation en 7 minutes. Caillot rouge franc. Pas de séparation.

3° *24 juin 1904*. Écoulement du sang assez facile : en 6 minutes, 2/3 d'éprouvette sont remplis d'un sang rouge. Coagulation en 8 minutes. Le caillot est rouge franc. En 1 h. 1/2, séparation complète d'un sérum clair, couleur vert pomme, de réaction alcaline occupant la moitié du contenu total de l'éprouvette.

D) *Numération des blancs sur lames colorées.*

1er Examen. *1er juin 1904*, sur 800.

Polynucléaires neutrophiles	79,00 p. 100
— éosinophiles	0,37 —
Lymphocytes	5,00 —
Mononucléaires clairs	13,70 —
Mastzellen	0,37 —
Formes de transition	0,50 —
Myélocytes neutrophiles	1,00 —
— éosinophiles	0,00 —

2e Examen. *17 juin 1904*, sur 500.

Polynucléaires neutrophiles	74,60 p. 100
— éosinophiles	1,80 —
Lymphocytes	8,60 —
Mononucléaires clairs	14,60 —
Mastzellen	0,20 —
Formes de transition	0,20 —
Myélocytes	0,00 —

3e Examen. *24 juin 1904*, sur 500.

Polynucléaires neutrophiles	73,60 p. 100
— éosinophiles	2,40 —
Lymphocytes	7,60 —
Mononucléaires clairs	16,00 —
Mastzellen	0,40 —

E) *Examen du sang sec sur lames colorées.*

Fixations. Procédé Dominici-Lenoble, acide osmique à 1/50.

Colorations. Triacide, éosine-méthylène-blau, éosine-toluidine, Unna.

1° *1er juin 1904*. *Globules rouges* en poïkilocytose légère avec quelques globules géants, globules en cornemuse, etc. Peu d'hématoblastes, la plupart très gros. *On trouve de très rares globules rouges à noyau* (un sur une préparation). *Leucocytes :* prédominance des polynucléaires neutrophiles, parmi lesquels un grand nombre a éclaté. Il y a très peu d'éosinophiles. Les lymphocytes sont en petit nombre, les mononucléaires clairs assez nombreux. On trouve *un certain nombre de myélocytes neutrophiles*, mais pas d'éosinophiles. Quelques mastzellen polynucléés se voient en nombre normal.

2° *17 juin 1904*. Globules rouges plus résistants qu'au précédent examen sans presque de poïkilocytose. Pas de globules rouges à noyau. Les polynucléaires neutrophiles sont abondants et les éosinophiles commencent à apparaître en assez grand nombre. Il n'y a plus de myélocytes.

3° *24 juin 1904*. Les hématies sont encore légèrement déformées et parfois inégales avec quelques formes en raquette ou en cornemuse. Pas de globules rouges à noyau. Les hématoblastes sont abondants, mais encore gros. Les leucocytes polynucléaires abondent avec un nombre plus que normal d'éosinophiles.

Obs. II. — *Purpura myéloïde aigu observé chez une enfant de 33 mois.*

La nommée Jeanne R..., âgée de 33 mois, est la 7e enfant, 4 frères et sœurs sont morts de rougeole, de méningite, le 3e n'est pas venu à terme. Deux autres sont bien portants. L'enfant est venue à terme dans de bonnes conditions, elle a été nourrie au sein jusqu'à l'âge de 21 mois, avec à partir de l'âge de 3 semaines du tapioca au lait et du chocolat. A 2 ans, elle mangeait de la soupe, des pommes de terre, des choux; en somme, elle partageait l'alimentation des parents. Elle a marché à 1 an, a fait ses premières dents à 4 mois, la dentition a été lente et l'enfant a toussé beaucoup à cette époque. Les parents, âgés de 45 ans, sont bien portants. En octobre 1903, l'enfant présenta de l'impetigo du cuir chevelu consécutif à de la phtiriase. Depuis le mois d'avril 1904, l'enfant fut prise de démangeaisons par tout le corps, le prurit existait surtout aux bras. Dans la nuit du 14 au 15 juin 1904 apparurent des taches purpuriques mélangées à des ecchymoses survenant au moindre choc, en même temps que des saignements de nez peu abondants d'un sang rouge. Il n'y a pas eu d'hémorragies par ailleurs. L'enfant s'alimente bien, prend surtout de la bouillie, elle va bien à la selle, mais ses matières sont dures.

État actuel (*19 juin 1904*). Il existe sur tout le corps des taches purpuriques sous forme d'un piqueté noir et rouge généralisé. Elle

présente en outre de l'impetigo granulata sur toute la tête, d'origine phtiriasique, s'accompagnant de ganglions rétro-cervicaux. Les autres régions ganglionnaires sont indemnes. Le foie et la rate ne sont pas perceptibles à la palpation, il n'y a pas de signes morbides au cœur ni aux poumons, les jambes ne sont pas enflées, il n'existe pas d'hémarthroses. On constate quelques taches ecchymotiques sur la muqueuse de la bouche. Les dents sont saines et la muqueuse gingivale aussi. Il existe des ecchymoses au niveau des jambes avec des douleurs sur les épiphyses osseuses.

Il n'y a jamais eu d'affections analogues dans la famille.

La peau est absolument mouchetée par de petites taches purpuriques rouges alternant avec des taches plus larges, plus sombres, colorées en violet noir avec centre un peu plus pâle. De distance en distance, quelques ecchymoses marbrées sont en voie de disparition. A la face interne de la joue gauche, on trouve une ecchymose en voie d'évolution de la longueur d'un pois. Les jambes ne sont pas enflées.

25 juin 1904. Depuis le 21 juin, l'enfant a été prise de mictions sanglantes qui se sont accompagnées de saignements de nez, elle aurait également eu du sang dans des selles. L'enfant a pâli et ses muqueuses sont décolorées. On ne constate aucun symptôme anormal dans la poitrine; le cœur et les poumons sont sains. L'abdomen est normal; on ne sent ni le foie ni la rate, il n'y a nulle part de ganglions, les jambes ne sont pas œdématiées. On constate quelques petites taches punctiformes sur la langue, sur la lèvre inférieure, deux taches framboisiformes; le pourtour des gencives dentaires est parsemé de petites ecchymoses. Le corps est moucheté de taches les unes noires, les autres rouges; d'autres, plus pâles, sont en voie de résorption. On trouve en outre de plus larges ecchymoses à la paupière supérieure gauche en particulier, ou sur d'autres parties du corps, en évolution plus ou moins avancée. L'enfant n'a pas vomi. Les selles sont dures, jaunes, un peu sanguinolentes. Les urines sont fortement chargées de sang. Le traitement ordonné lors du premier examen avait été 1 gramme de chlorure de calcium, des bains salés, des frictions, de l'arsenic et une cuillerée à soupe de moelle osseuse de veau. Elle n'a pu prendre le chlorure de calcium. On a fait tondre les cheveux, et l'impetigo, traité par une pommade à l'oxyde de zinc, est en voie de disparition.

27 juin 1904. Depuis la veille, une notable amélioration s'est produite, les urines sont moins sanguinolentes et les taches du corps ont tendance à disparaître, les conjonctives sont un peu plus colorées, les selles ne sont plus sanglantes, les taches framboisées de la bouche sont en voie de diminution, mais le corps est encore parsemé d'ecchymoses. L'enfant a été soumise au traitement par 5 gouttes de perchlorure de fer et 5 gouttes de renaline française.

4 juillet 1904. L'enfant est en pleine amélioration, elle est moins pâle; cependant, elle saigne encore légèrement du nez, et ses narines

sont remplies de croûtelles noires. Il n'y a plus du tout de sang dans les selles ni dans les urines. L'enfant est aussi plus forte, elle saute, elle joue, elle dort bien, elle s'alimente de lait, de laitage, d'œufs, etc. Les muqueuses sont plus colorées. On trouve encore de nouvelles taches de purpura sur le corps, mais elles sont moins nombreuses que précédemment et mélangées aux taches anciennes en voie de disparition. Elle présente encore du prurit, mais ce dernier est plus léger, il n'y a plus de douleurs dans les jambes.

Les urines maintenant claires ne renferment ni sucre, ni albumine. La mère, interrogée, raconte que l'enfant se faisait facilement « des bleus » au moindre choc, qu'elle était constipée et avait de fréquents cauchemars.

Depuis cette époque, la guérison se produisit rapidement, mais nous n'avons pu faire de nouvel examen de l'enfant.

EXAMENS DU SANG

A) *Numérations (par millimètre cube de sang).*

1° *19 juin 1904.*

N	R	G	B	H	Rn	
4805000	1773045	0,37	27590	145700	165	Normob. 110 Mégalob. 55

2° *27 juin 1904.*

N	R	G	B	H	Rn	
3472000	1246672	0,33	17360	203050	52	Normob. 35 Mégalob. 17

3° *4 juillet 1904.*

N	R	G	B	H	Rn	
3999000	1477537	0,37	11160	155000	33,9	Normo. 22,6 Mégalo. 11,3

Premier Examen. — Les hématoblastes sont le plus souvent volumineux et souvent immobiles.

2° Examen. — Les hématoblastes sont moins gros que dans l'examen précédent et mobiles.

3° Examen. — Hématoblastes encore très gros pour la plupart et mobiles.

B) *Examens du sang pur dans la cellule à rigole.*

1° *19 juin 1904.* Hématies en piles et en îlots assez bien colorés, assez compacts, interceptant des lacs étroits dans lesquels on trouve très peu d'hématoblastes et un grand nombre de globules blancs. Pas de pseudo-parasites. On voit assez rapidement se former un reticulum à mailles étroites à petites fibrilles. Quelques plaques cachectiques.

2° *27 juin 1904.* Hématies en petites piles et en petits îlots assez peu colorés, interceptant des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve un grand nombre de leucocytes, des hématoblastes plus nombreux qu'à l'examen précédent et quelques plaques cachectiques, reticulum n° 3. Quelques pseudo-parasites peu mobiles sur place.

3° *4 juillet 1904*. Hématies en petites piles et en tout petits îlots très pâles. Pas de pseudo-parasites. Diminution du nombre des blancs. Toujours très peu d'hématoblastes. Pas de reticulum. Pas de plaques cachectiques.

C) *Étude de la coagulation.*

1° *19 juin 1904*. Le sang s'écoule facilement et rapidement, une demi-éprouvette est prise. Prise et coagulation en 7 minutes, caillot et sang rouges. Pas de séparation.

2° *27 juin 1904*. En 3 minutes, une demi-éprouvette est prise. Coagulation en 7 minutes. Caillot rouge franc un peu pâle. Pas de séparation.

3° *4 juillet 1904*. Sang pris en 3 minutes très fluide, s'écoule très facilement. La coagulation, un peu plus lente, se complète en 10 minutes. Le caillot est rouge franc (une demi-éprouvette). Pas de séparation.

D) *Numération des leucocytes sur lames colorées.*

1er Examen. *19 juin 1904*, sur 1 000.

Polynucléaires neutrophiles	58,00 p. 100
— éosinophiles	4,7 —
Lymphocytes	12,6 —
Mononucléaires clairs	22,1 —
Mastzellen	0,1 —
Formes de transition	0,2 —
Myélocytes neutrophiles	1,7 —
— éosinophiles	0,6 —

2e Examen. *27 juin 1904*, sur 1 000.

Polynucléaires neutrophiles	44,40 p. 100
— éosinophiles	6,10 —
Lymphocytes	21,90 —
Mononucléaires clairs	24,10 —
Mastzellen	0,30 —
Formes de transition	0,80 —
Myélocytes neutrophiles	2,00 —
— éosinophiles	0,40 —

3e Examen. *4 juillet 1904*, sur 1 000.

Polynucléaires neutrophiles	26,00 p. 100
— éosinophiles	3,30 —
Lymphocytes	15,70 —
Mononuclédires clairs	53,60 —
Mastzellen	0,20 —
Formes de transition	0,20 —

Myélocytes neutrophiles.	0,70 p. 100.
— éosinophiles	0,30 —

E) *Examen du sang sec coloré sur lames.*

Fixation. Procédé Dominici-Lenoble, acide osmique à 1/50.

Coloration. Triacide, Unna, éosine, méthylen blau, éosine, toluidine.

1° *19 juin 1904. Hématies* de taille et de volume divers avec légère poïkilocytose. Présence de globules rouges à noyau dont le plus grand nombre est constitué par des normoblastes et quelques mégaloblastes, le tout à noyau foncé. Rares et gros hématoblastes.

Les leucocytes sont surtout représentés par des polynucléaires neutrophiles et un certain nombre d'éosinophiles. Nombre très grand de mononucléaires clairs et de lymphocytes. Présence d'une quantité médiocre de myélocytes neutrophiles et beaucoup plus rarement éosinophiles. Pas de cellules de Türk.

2° *27 juin 1904.* Hématies en poïkilocytose, présentant des formes géantes à côté de microcytes, mais surtout les formes moyennes dominent. Les colorants ont assez bien pris, mais on trouve un certain nombre d'hématies pâles, assez grand nombre de globules rouges à noyau, surtout des normoblastes avec quelques mégaloblastes. On ne constate qu'un nombre très restreint d'hématoblastes.

Leucocytes. Grand nombre de lymphocytes et de mononucléaires clairs. Les polynucléaires neutrophiles sont diminués de nombre, quelques-uns sont très volumineux avec un noyau fragmenté, peu coloré. Il existe un grand nombre d'éosinophiles, avec un nombre assez considérable de myélocytes surtout neutrophiles. Quelques mastzellen. Peu de cellules de transition.

3° *4 juillet 1904.* Globules rouges toujours variables de forme et de volume, avec parfois achromatocytes ou polychromatophilie. Quelques globules géants. Toujours des hématies nucléées, le plus souvent normoblastes, parfois mégaloblastes. Un petit nombre d'hématoblastes volumineux.

Leucocytes. Prédominance extrême des mononucléaires et des lymphocytes. Quelques mastzellen. Peu de formes de transition. Les polynucléaires sont diminués avec un nombre assez considérable d'éléments à granulations éosinophiles. Quelques myélocytes surtout neutrophiles.

Obs. III. — *Purpura hémorragique traité par l'adrénaline. Guérison* (Lœper et Crouzon, *Bulletin médical*, n° 68, 2 septembre 1903. Résumée).

Femme de 32 ans, entrée le 22 juin 1903, dans le service du professeur Dieulafoy, rejetant d'une façon incessante de la salive mêlée de sang, ce sang provenait des gencives. Sur la langue existaient deux

taches framboisées, ainsi que sur le pilier gauche du voile du palais. L'haleine était fétide. Cette hémorragie était survenue sans cause la veille au soir. Le lendemain apparurent des métrorragies et des hémorragies cutanées : le tronc et les membres sont couverts de taches purpuriques de couleur rouge, foncée, violacée ou même noire, de dimensions variant d'une tête d'épingle à celle d'une lentille, parfois papuleuse. Ailleurs, on constatait des ecchymoses de la dimension d'une pièce de cinq francs, assez douloureuses à la pression, survenues sans traumatisme apparent. Le faciès est cireux, les muqueuses décolorées. La température est de 37°,7, le pouls à 76, le cœur et les poumons sont normaux, les urines, qui ne contiennent pas de sucre, sont souillées de sang. Le sujet n'avait jamais été malade, il n'y avait aucun indice d'intoxication, bien qu'elle fût cuisinière et présentât depuis longtemps des troubles gastriques. Cependant, elle aurait eu trois érysipèles de la face, ayant duré de 8 à 12 jours, sans complications, sans éruption purpurique. On ne trouve dans ses antécédents aucun signe d'hémophilie. On fit une piqûre d'ergotine, et le professeur Dieulafoy prescrivit des attouchements des gencives avec la solution d'adrénaline au millième sans aucun bénéfice, la piqûre détermina une nodosité violacée. Deux prises de sang aux plis du coude, dans la veine, amenèrent des suffusions sanguines : 3 grammes de chlorure de calcium pris en un seul jour ne donnèrent aucun résultat.

24 juin. La malade a vomi une cuvette d'un liquide marc de café. Les urines présentent un aspect franchement hémorragique d'origine rénale. Température : 38°,1.

Examen du sang. Hématies : 1 800 000; basophiles : 8 400. Formule : 67 polynucléaires; 33 lymphocytes, pas d'hématies nucléées ni de myélocytes. Coagulation à peu près normale, rétractilité du caillot très diminuée, sérum légèrement laqué.

25 juin. Stomatorragie abondante, la malade a eu une syncope, est tombée, et s'est fait des ecchymoses. Métrorragie abondante. Un gramme de sulfate de quinine, trois lavements de sérum ne donnant aucun résultat, on prescrit un milligramme de rénaline dans les 24 heures.

26 juin. Amélioration considérable; la stomatorragie a cessé. Température : 37°,1, 38°. *Examen du sang.* Hématies : 1 200 000; leucocytes : 15 600. Formule : 76 polynucléaires; 20 mononucléaires et lymphocytes; 3 myélocytes neutrophiles; 1 myélocyte basophile; 6 hématies nucléées; 1 mégaloblaste. La rénaline est continuée.

27, 28, 29 juin. Amélioration persiste. Pression sanguine : 15. Température : 38°, 38°,4. Herpès des lèvres à croûtelles hémorragiques. La rénaline est continuée.

30 juin. Température : 37°,5, 38°,3. Pression sanguine : 16,5. *Examen du sang.* Hématies : 1 600 000; blancs : 26 400. Formule : 66 polynucléaires; 24 mononucléaires et lymphocytes; 8,5 myélocytes; 1,5 éosinophiles; 2 hématies nucléées.

1er juillet. Température : 37°, 37°,9. Pression sanguine : 17.

2 juillet. Pas de rénaline depuis 36 heures, la pression sanguine s'abaisse à 14,5. On donne 0,005 de rénaline. Température : 37°,4, 37°,5. *Examen du sang*. Hématies : 1 700 000; blancs : 12 500. Formule : 76 polynucléaires; 12 mononucléaires et lymphocytes; 4 myélocytes; 8 éosinophiles; pas d'hématies nucléées.

3 juillet. Pression sanguine : 17. Jusqu'au 10 juillet, la pression sanguine se maintient à 17 ou 15,5; la rénaline est supprimée. Les hémorragies n'ont pas reparu, les taches sanguines se sont effacées.

11 juillet. *Examen du sang*. Hématies : 1 950 000; leucocytes : 6 500. Formule : 65 polynucléaires; 27 mononucléaires et lymphocytes; 4 éosinophiles. Pas d'hématies nucléées.

18 juillet. Hématies : 2 900 000; leucocytes : 6 500. Formule : 58 polynucléaires; 39 mononucléaires; 1 éosinophile; 2 myélocytes; pas d'hématies nucléées.

Obs. IV. — *Purpura myéloïde aigu observé chez un éthylique au déclin de la période d'état.*

Le nommé Het... Joseph, imprimeur, âgé de 32 ans, entre à l'hôpital civil de Brest, le 17 juillet 1903. Il est marié, sa femme est bien portante, il n'a pas d'enfant. On ne constate rien de spécial dans ses antécédents héréditaires. Il n'y a pas eu d'hémophiles dans sa famille.

Lui-même n'aurait jamais été malade, mais depuis l'âge de 12 ans, il saignait facilement du nez sous l'influence de la chaleur, ces épistaxis s'exagéraient s'il mettait les mains dans l'eau froide; cependant il n'a jamais eu de tendance à avoir facilement des ecchymoses, les plaies qu'il pouvait se faire, les dents qu'il se faisait arracher ne saignaient pas facilement. Le sujet est imprimeur, mais depuis 2 ans il est vendeur de journaux, n'a jamais eu de misères physiologiques. Il avoue s'être enivré à plusieurs reprises avant l'apparition des phénomènes actuels. Il y a 8 ans, il serait entré à l'hôpital civil pour point de côté avec épistaxis, il y a séjourné 15 jours. Il n'a pas été soldat à cause d'une affection ancienne de l'épaule. Il avoue des habitudes d'éthylisme invétéré.

L'affection actuelle a débuté vers le 15 juin par des épistaxis, pour lesquelles il prit du chlorure de calcium. Il y a 15 jours, des hématuries apparurent, mais il n'y eut pas de sang dans les selles, pas d'hémoptysies. A la même époque, des taches ecchymotiques se montrèrent sur la peau. Il n'a pas remarqué que les jambes enflaient, mais il ressentait dans les jambes des douleurs surtout la nuit ; elles étaient à ce point marquées que le sujet se levait pour marcher, prétendant ainsi diminuer les douleurs. Son appétit était bon, cependant il paraît avoir eu de la fièvre la nuit pendant cette période. Il est entré dans le service, le 17 juillet, présentant alors des phénomènes d'agitation et de

délire avec poussées de fièvre qui a monté jusqu'à 39°. Il aurait rapidement pâli.

ÉTAT ACTUEL. — *23 juillet 1903*. Homme grand, brun, assez fort. Coloration de la peau d'un blanc jaunâtre, muqueuses peu décolorées. Il existe encore à l'heure actuelle de larges marbrures surtout au voisinage des articulations tibio-tarsiennes. Ces taches ont eu une couleur vineuse. Sur le plein des membres se voient encore de petites taches de purpura en voie de disparition.

Le 19 juillet, ces taches étaient en pleine efflorescence, ainsi que les marbrures; il existait aussi un léger œdème des jambes qui n'existe plus à l'heure actuelle. Aux membres supérieurs se voient de larges ecchymoses en voie de disparition. On voit aussi 1 à 2 petites ecchymoses sur la face. Il n'y a pas de taches sur les muqueuses. Il existe un ganglion petit et arrondi, roulant sous le doigt à la partie inférieure de la région rétro-cervicale gauche; on trouve quelques ganglions dans l'aisselle gauche; pas de ganglions à l'aîne. La clavicule gauche est déformée par une fracture ancienne. Les articulations sont libres. On constate du tremblement très marqué des doigts. La parole est fébrile et explosive. Les poumons et le cœur sont sains. Le pouls est à 90. La langue est un peu sale, la dentition défectueuse, l'abdomen un peu tendu. Il n'y a pas de clapotement de l'estomac (le sujet se contracte). On ne sent ni le foie ni la rate. Il existe une tension douloureuse dans la région des reins. Les réflexes patellaires sont excités. Le sujet accuse une sensibilité extrême au chatouillement de la plante des pieds. Il n'y a pas de douleurs osseuses.

Le sujet a uriné du sang en abondance, mais depuis le 22 juillet, l'hématurie a disparu, pendant ces 3 ou 4 jours, il a eu de fortes épistaxis. A l'heure actuelle existe encore de l'excitation fébrile, et le sujet présente parfois des attaques épileptiformes. Les yeux sont en myosis, le cristallin opaque, il y a de l'excitabilité nocturne.

Le sujet partit de l'hôpital quelques jours après l'examen. On ne l'a pas revu.

EXAMENS DU SANG

A) *Numération (par millimètre cube de sang).*

	N	R	G	B	H	Rn
22 juillet 1903.	2387000	1777045	0,74	5270	279000	8,76

A côté de gros hématoblastes immobiles, on en voit un très grand nombre de petits animés de mouvements browniens.

B) *Sang pur dans la cellule à rigole.*

22 juillet 1903. Sang d'anémie marquée avec petites piles de 15 à 20 éléments, à côté d'autres de 2 à 3. Les hématies sont peu colorées. Elles interceptent de petites mers plasmatiques dans lesquelles on

trouve un nombre peu considérable de globules blancs et des hématoblastes en grand nombre. Pseudo-parasites de la première variété.

C) *Examen de la coagulation.*

19 juillet 1903. Le sang s'écoule rapidement, il est un peu pâle. Prise et coagulation en 5 minutes. Après 24 heures, séparation très incomplète d'un sérum de couleur verdâtre occupant une logette sur les parois du caillot. Après 48 heures, caillot d'un rouge sombre présentant deux logettes sur ses faces latérales : une supérieure plus volumineuse, une inférieure contenant 2 à 3 gouttes d'un sérum déjà chargé d'hémoglobine. Réaction très faiblement alcaline. Spectroscope : double raie d'oxyhémoglobine avec effacement de la partie droite du spectre sans réaction de Gmelin. Le caillot s'effrite dans les parties inférieures plus sombres.

D) *Numération des leucocytes sur lames colorées.*

1er Examen. *17 juillet 1903*, sur 1000.

Polynucléaires neutrophiles	70,10 p. 100
— éosinophiles	0,40 —
Lymphocytes	18,10 —
Mononucléaires clairs	9,10 —
Mastzellen	0,90 —
Formes de transition	0,70 —
Myélocytes neutrophiles	0,70 —

Hématies nucléées : 3 p. 1000 blancs (2 normoblastes, 1 mégaloblaste).

2e Examen. *22 juillet, 1903.* sur 1000.

Polynucléaires neutrophiles	58,00 p. 100
— éosinophiles	3,30 —
Lymphocytes	26,00 —
Mononucléaires clairs	11,20 —
Mastzellen	0,20 —
Formes de transition	0,50 —
Myélocytes neutrophiles	0,60 —
— éosinophiles	0,20 —

Hématies nucléées : 2 p. 1000 blancs (normoblastes).

E) *Examen du sang sec coloré sur lames.*

Fixations. — Procédé Dominici-Lenoble. Acide osmique à 1/50.

Colorations — Triacide d'Ehrlich-Unna. Eosin-méthylen-blau. Éosine toluidine.

17 juillet 1903. Hématies appartenant pour la plupart à la variété moyenne avec quelques globules géants et quelques poïkilocytes. La plupart sont bien colorées, quelques-unes sont pâles au centre. On rencontre un certain nombre de globules rouges à noyau dont quelques-

uns appartiennent à la variété mégaloblastique. Hématoblastes très rares.

Leucocytes. Nombre considérable de polyneutro à grains très serrés bien colorés. On ne trouve qu'exceptionnellement des éosinophiles. Grand nombre de lymphocytes appartenant pour la plupart à la petite variété à noyau bien coloré, un certain nombre sont sertis par un protoplasma coloré en violet. Assez grand nombre de mononucléaires clairs à noyau pâle, diffluent, étalé. Nombre de mastzellen suffisant. On rencontre de rares myélocytes neutrophiles.

2° *22 juillet 1903. Leucocytes.* Nombre très grand de petits lymphocytes très colorés réduits au noyau à côté d'autres à protoplasma coloré (Variété d'Hayem). Mononucléaires clairs rares à gros noyau peu coloré et diffluent. Polyneutro assez abondants à grains très serrés pour la plupart. Grand nombre d'éosinophiles. Rares mastzellen. Quelques formes de transition d'Ehrlich. Quelques myélocytes surtout neutrophiles.

Hématies peu altérées, mais de forme et de dimension variable. Quelques-unes sont très volumineuses, le plus grand nombre appartient à la variété moyenne. On trouve des hématoblastes en assez grand nombre. On trouve un très petit nombre de globules rouges à noyau (2 normoblastes sur une préparation).

OBS. V. — *Purpura myéloïde aigu observé au déclin de la réaction sanguine.*

Le nommé Anat. Quil..., âgé de 42 ans, maître voilier, marin depuis 24 ans, n'a jamais été malade. Les parents sont bien portants, seul, un frère, mort à 39 ans, avait une santé chancelante. Il n'y a pas eu de tendance aux hémorragies chez aucun membre de la famille. Le 30 janvier 1903, brusquement et sans raison apparente, le sujet fut pris de douleurs violentes dans la région des jointures, surtout au niveau des genoux, c'est alors qu'il s'aperçut de la présence de boutons (taches purpuriques) à la cuisse droite et au poignet. La douleur du genou était si violente qu'il faillit avoir une syncope.

ÉTAT ACTUEL. — *11 février 1903.* Homme grand, fort et vigoureux, blond de poil, ne faisant pas d'ordinaire d'excès, buvant cependant quelques apéritifs et quelques petits verres, et tous les matins à jeun, un grand verre de vin pur sucré. Il ne présente pas cependant de signes d'alcoolisme.

Il est marbré des pieds à la tête d'ecchymoses de largeur variable, les unes larges comme un pois, les autres comme la main. Leur coloration varie depuis le violet lilas jusqu'à la teinte jaune verdâtre des éléments en voie de résorption. Certains sont à fleur de peau, d'autres font une saillie appréciable au-dessus des téguments. D'autres encore sont réunies de façon à prendre un contour polycyclique. Quelques-unes sont surélevées à la périphérie d'un rouge brun vineux, déprimées au centre qui est pâle, d'autres sont polychromes : les teintes variant suivant la résorption du sang. Au niveau de quelques placards, la peau est

soulevée par des phlyctènes sanglantes plus ou moins flasques, suivant leur degré d'ancienneté. Il existe en particulier :

1° Un large placard occupant la presque totalité du front et se prolongeant à la racine du nez sur cet organe qui est d'un rouge vineux. D'autres plaques plus petites se voient sur les joues, dans la barbe, au coû et même dans les cheveux ;

2° Le fond de la gorge est rouge. Il y a eu des ecchymoses muqueuses. Les gencives ne sont pas boursouflées, les dents sont mauvaises. La langue humide est noire à son centre, ce qui proviendrait du perchlorure de fer donné en médicament ;

3° Sur le tronc, on trouve deux larges ecchymoses au niveau de la racine des bras, *ce sont les seules à peu près symétriquement disposées.* D'autres se distribuent irrégulièrement sur le dos, sur la paroi antérieure du thorax, sur les côtés de la poitrine. Une très large existe à la base du gland ;

4° Sur les bras, sur les jambes et sur les extrémités se voient des ecchymoses à divers degrés de développement et de coloration variable. Il n'y a pas de ganglions.

Le ventre est souple, l'estomac ne clapote pas, les intestins sont souples, on ne sent ni le foie ni la rate. Les réflexes sont normaux, les articulations ne sont ni empâtées, ni douloureuses.

Le cœur bat régulièrement, la respiration se fait entendre normalement dans la hauteur des deux poumons. Il n'y a pas de fièvre, le sujet a faim, il va à la selle régulièrement.

Il a existé des épistaxis qui seraient dues à des excoriations des narines ayant donné lieu à un suintement de sang. L'oreille droite est le siège d'une large ecchymose qui aurait saigné. Enfin, il y aurait eu une selle sanglante, le malade évalue à un quart de litre le sang rendu par les selles. Il n'y a pas de céphalalgie.

19 février 1903. Le 14 février apparurent des vomissements qui ont duré trois jours, se produisaient sans effort et étaient de couleur verte à la fin ; au début, ils étaient constitués par le lait de l'alimentation, ils ne continrent jamais de sang. Ils se sont reproduits à 10 ou 12 fois chaque jour. Ils cessèrent définitivement le 17 février.

Actuellement, beaucoup de plaques ou de taches sont en voie de disparition ou sont disparues. D'autres ont fait leur apparition, plus ou moins larges, plus ou moins rouges ou noires, toujours surélevées. *Elles ont une symétrie manifeste.* A la partie médiane du thorax, on constate la présence d'un large médaillon occupant presque toute la partie antérieure de la poitrine, à centre à peu près normal, à bords surélevés. Les oreilles ont présenté des ecchymoses qui ont saigné. *L'estomac clapote sourdement.* Il n'y a pas de foie, pas de rate, pas de ganglions, pas d'hémorrhoïdes. *Les taches sont précédées de douleurs dans les membres :* ce sont des douleurs sourdes ne ressemblant pas à des crampes, siégean de préférence au niveau des articulations : coudes, genoux, cou-de-

pied, etc. Le cœur et les poumons sont sains; la langue encore sale a été recouverte d'une ecchymose, les selles sont noires comme de l'encre, ce qui est dû sans doute aux médicaments.

Les urines abondantes un peu colorées ne renferment ni sucre ni albumine. L'état général est bon, le sujet se sent vigoureux, la température est de 37°. Il existe une diarrhée légère avec trois à quatre selles dans les 24 heures.

5 mai 1903. Le sujet, complètement revenu à l'état de santé, accuse cependant le soir des douleurs dans les deux genoux; les articulations n'enflent pas, mais les chevilles enfleraient parfois le soir, enflure qui disparaît le lendemain matin, mais il n'y a plus du tout de taches purpuriques. Le sujet présente seulement aux deux épaules (région deltoïdienne), à la face interne de la cuisse droite, à la face externe de la cuisse gauche des cicatrices résultant d'abcès consécutifs aux ecchymoses de la période d'état. Les organes sont en parfait état, les réflexes conservés. Les urines ne renferment ni sucre ni albumine. La durée totale de la maladie a été de 53 jours.

EXAMENS DU SANG

A) *Numérations (par millimètre cube du sang).*

	N	R	G	H	B	Rn
1° *11 février 1903.*	4061000	2908902	0,71	2976003	11450	9,54

La plupart des hématoblastes sont gros, leurs mouvements sont ralentis, la plupart sont immobiles.

	N	R	G	B	Rn	H
2° *19 février 1903* . .	4439000	2955075	0,68	12703	0	»

B) *Sang pur dans la cellule à rigole.*

11 février 1903. Hématies en piles et en îlots d'épaisseur moyenne, bien colorés, interceptant des lacs plasmatiques dans lesquels on trouve une assez forte proportion de globules blancs et un très grand nombre d'hématoblastes. Pas de réticulum. Sang à peu près normal, très peu anémié.

19 février 1903. Hématies bien colorées, en piles et en amas volumineux interceptant des lacs et des mers dans lesquels on trouve des amas d'hématoblastes et un grand nombre de globules blancs. Pas de pseudo-parasites. Très rapidement, on assiste à la formation d'un réticulum à fibrilles assez grosses et larges.

C) *Examen de la coagulation.*

11 février 1903. Sang d'écoulement facile; en 2 minutes, une éprouvette est prise, coagulation en 5 ou 8 minutes. Caillot rouge. Après 1 heure 1/2 la partie inférieure et latérale du caillot devient translucide,

il semble qu'il se fasse une séparation de sérum très trouble. Le soir, quelques gouttes de sérum se sont creusé une logette à la partie supérieure du caillot. Ce sérum est de coloration vert jaune, trop peu abondant pour un examen.

2° *19 février 1903*. Prise en 2 minutes. Coagulation normale. Caillot rouge. La séparation commence après 1 heure 1/4, par l'apparition d'un sérum clair sur les parties latérales et inférieures du caillot. Très rapidement le sérum augmente et, après 2 heures, une forte proportion d'un sérum trouble circonscrit le caillot allongé. Après 24 heures, la quantité reste la même : 2 centimètres cubes. Réaction alcaline. Couleur jaune vert mélangée de sang par l'aspiration. Spectroscope : double raie de l'oxyhémoglobine. Pas de Gmelin. Caillot petit, élastique en haut, commence à s'effriter en bas.

D) *Numération des leucocytes sur lames colorées.*

1er Examen. *11 février 1903*, sur 500.

Polynucléaires neutrophiles	73,60	p. 100
— éosinophiles	3,20	—
Lymphocytes	16,60	—
Mononucléaires clairs	4,00	—
Mastzellen	0,20	—
Formes de transition	0,80	—
Myélocytes neutrophiles	1,20	—
— éosinophiles	0,40	—

2e Examen. *19 février 1903*, sur 900.

Polynucléaires neutrophiles	73,11	p. 100
— éosinophiles	1,11	—
Lymphocytes	17,66	—
Mononucléaires clairs	4,33	—
Mastzellen	0,22	—
Formes de transition	1,00	—
Myélocytes neutrophiles	0,66	—
— éosinophiles	0,00	—

E) *Examen du sang sec coloré sur lames.*

Fixation. Procédé de Dominici-Lenoble. Acide osmique à 1/50. Acide chronique 1/100.

Coloration. Triacide Unna. Eosin-méthylen-blau. Eosine, toluidine. Eosine, hématéine acide.

1° *11 février 1903*. Hématies bien colorées, assez régulières de forme, sans poïkilocytose. A titre exceptionnel, on trouve un globule déformé. Présence de très rares globules rouges à noyau du type normoblastique (1 sur 4 préparations).

Leucocytes. Grand nombre de polyneutro à grains pâles peu serrés.

Nombre des éosinophiles supérieur à la normale. Assez grand nombre de lymphocytes appartenant souvent à la variété à protoplasme coloré d'Hayem. Présence en assez grand nombre de myélocytes appartenant à la variété neutrophile surtout.

2° *19 février 1903*. L'aspect est absolument le même que sur la préparation précédente, mais on ne trouve pas d'hématies nucléées, et les myélocytes sont en nombre très restreint.

Obs. VI. — *Purpura myéloïde subaigu observé chez un enfant de 29 mois.*

Le nommé Charles Alain, âgé de 29 mois, est le premier enfant de parents vigoureux et bien portants, est venu au monde dans de bonnes conditions, nourri au sein, jusqu'à l'âge de 4 mois, a été sevré alors et nourri de café au lait, de soupes grasses ou des légumes, pas de viande. Il n'a jamais présenté de tendance aux hémorragies. La dentition a commencé à l'âge de 5 mois et fut le prétexte d'une attaque de diarrhée légère. Le début de l'affection actuelle remonte à environ 10 jours. La mère remarqua un matin quelques taches de sang sur l'oreiller de l'enfant sans avoir pu se rendre compte si le sang provenait de la bouche ou du nez, 4 ou 5 jours après, apparition de taches noires sur le corps.

État actuel. — *16 mai 1903*. Enfant fort et vigoureux présentant quelques petits ganglions dans la région de l'aine mais pas ailleurs, Le foie ni la rate ne sont sensibles à la palpation. Il présente : 1° une éruption discrète de taches purpuriques foncées sur les parois antérieures et postérieures du tronc; 2° des ecchymoses marbrées au front et sur les membres inférieurs; 3° une ecchymose volumineuse avec sang extravasé formant phlyctère à l'extrémité libre du médius droit. Les taches purpuriques rouges du corps alternent avec des taches noires disséminées irrégulièrement. Les appareils sont sains (cœur et poumons), mais depuis aujourd'hui l'enfant a un peu de diarrhée. Il urine facilement et les urines claires ne renfement ni sucre ni albumine. Il n'y a pas de phénomènes hémorragiques. L'enfant se plaint du bras droit qui est douloureux dans son ensemble, sans présenter de malformation ou d'altérations osseuses. Pas de taches sur les muqueuses. Dentition normale. L'enfant est assez gai, cependant il a de la fièvre en ce moment. Température : 38°,5 pouls : 180. Les nuits sont calmes. L'enfant a conservé son appétit et demande à manger.

17 mai 1903. Les taches sont en voie de décroissance. Le ventre est développé et sonore, il ne clapote pas. Traitement : chlorure de calcium 1 gramme, bains salés, lait. Il existe encore un léger mouvement fébrile.

Depuis ce matin, l'ecchymose de l'index droit s'est ouverte et donne lieu à un écoulement de sang noir. Les piqûres faites pour l'examen du sang n'ont pas été longues à se guérir Le bras droit est moins douloureux. Les urines sont claires et ne renferment ni sucre ni albumine.

19 mai 1903. Légère épistaxis le 18 mai 1903 : l'enfant a saigné sans raison apparente au moment de son bain. Actuellement les narines sont libres et les taches en voie de décroissance rapide.

La guérison était effectuée de 26 mai 1903.

Août 1904. Depuis l'annéé dernière la santé avait été satisfaisante, lorsque vers la fin de juillet 1904 l'enfant fut pris d'une épistaxis légère au moment de se mettre au lit. Dans la nuit du 5 au 6 août légère épistaxis peu abondante, actuellement (10 août 1904) il n'existe plus que quelques ecchymoses en voie de disparition sur les cuisses et sur les jambes. Le foie ni la rate ne sont gros, on ne constate que quelques ganglions dans les flancs, le ventre est ballonné et distendu. Le thorax (cœur et poumons) est sain.

Les accidents observés alors étant à la période terminale, on n'a pas fait de nouvel examen de sang.

EXAMENS DU SANG

A) *Numération (Par millimètre cube de sang).*

	N	R	G	B	H	Rn
17 mai 1903 . .	5800000	2955075	0,51	29140	148800	18

La plupart des hématoblastes sont gros et immobiles, les petits sont agités de mouvements browniens.

B) *Sang pur dans la cellule à rigole.*

17 mai 1903. Hématies bien colorées, en piles et en îlots peu épais interceptant des mers et des lacs plasmatiques dans lesquels on trouve une grande quantité de globules blancs, des hématoblastes nombreux point de départ d'un réticulum à fibrilles assez grosses à mailles larges à peu près complet. Pas de pseudo-parasites.

C) *Examen de la coagulation.*

17 mai 1903. Le sang rouge s'écoule facilement : en 3 minutes deux tiers d'éprouvette sont pris. Coagulation en 10 minutes. Coagulum rouge franc. Il n'y a pas eu de séparation.

D) *Numération des leucocytes sur lames colorées.*

1er Examen. *16 mai 1903,* sur 800.

Polynucléaires neutrophiles	91,62 p. 100
— éosinophiles	0,50 —
Lymphocytes.	2,62 —
Mononucléaires clairs	3,50 —
Mastzellen	0,12 —
Formes de transition	0,50 —
Myélocytes neutrophiles.	2,50 —

2e Examen. *17 mai 1903*, sur 800.

Polynucléaires neutrophiles	74,00	p. 100
— éosinophiles	1,75	—
Lymphocytes	12,50	—
Mononucléaires clairs	7,25	—
Mastzellen	0,25	·
Formes de transition	1,00	—
Myélocytes neutrophiles	3,25	—

E) *Examen du sang sec coloré sur lames.*

Fixation. — Procédé Dominici-Lenoble, acide osmique à 1/50.

Coloration. — Triacide, Unna. Éosin-méthylen-blau. Éosine toluidine.

16 mai 1903. Hématies très légèrement variable de forme et de volume avec très peu de poïkilocytose, pas de globules géants. On constate la présence d'un très petit nombre de globules rouges à noyau appartenant à la variété mégaloblastique surtout (1 sur 4 préparations). On ne constate pas d'hématoblaste ou très peu. Les leucocytes appartiennent surtout à la variété des polynucléaires neutrophiles avec grains serrés et très colorés pour la plupart. Pas d'éosinophiles, très peu de lymphocytes et de mononucléaires. Nombre très restreint de mastzellen. On constate la présence d'un assez grand nombre de myélocytes neutrophiles et d'un nombre assez considérable de formes de transition à noyau allongé ou légèrement incurvé.

17 mai 1903. Même aspect qu'à l'examen précédent, mais on constate une diminution dans le nombre des polyneutro, une augmentation notable dans le nombre des éosinophiles et des lymphocytes. Il y a aussi un plus grand nombre de myélocytes neutrophiles.

Obs. VII. — *Purpura myéloïde subaigu observé au déclin de la réaction sanguine chez une fille de 6 mois.*

La nommée Le Br..., Jeanne, âgée de 6 mois, est présentée à la consultation de l'Hôpital civil le 17 février 1903. C'est la troisième enfant; le premier est mort d'une méningite; le deuxième, âgé de 4 ans, est bien portant. Le père tousse, la mère est bien portante. Elle est nourrie au sein par la mère, mais assez mal : on lui donne le sein à tout moment; aussi l'enfant dort-elle mal.

11 février. L'affection actuelle se manifesta sans raison apparente par une coloration rouge de la langue et noire du palais, en même temps qu'apparaissaient sur la peau des taches purpuriques. Le 12 février, l'enfant perdit un peu de sang par la vulve et saigna du nez.

État actuel. — Enfant d'un jaune vert, ne présentant à l'examen ni ganglions, ni hypertrophie du foie ou de la rate. Sa langue est assez bonne, le cœur et les poumons sont sains. Mais l'enfant a 2 ou 3 selles diarrhéiques par jour. Le corps présente une éruption discrète de taches purpuriques rouges. On fait un étalement du sang sur lames et

on recueille quelques gouttes de sang dans l'éprouvette de l'hématimètre. L'enfant fut perdue de vue jusqu'au 4 avril 1903.

A ce moment, l'enfant avait de la diarrhée depuis environ 8 jours, elle avait 4 à 5 selles diarrhéiques, elle toussait depuis déjà 4 mois. L'enfant est molle et présente la plaque ptérygoïdienne médiane de Parrot, sa langue est blanche, les muqueuses sont pâles, la fontanelle antérieure déprimée. Il existe une éruption desquamative sur les cuisses et les fesses. La nuque est raide. L'enfant vomit vert. On sent la rate qui tend à déborder les fausses côtes et qui est dure. Le foie déborde largement les fausses côtes. On constate une respiration rude à la base du poumon gauche. Le cœur est normal.

L'enfant ne fut plus ramenée à la consultation.

EXAMENS DU SANG

A) *Examen de la coagulation.*

17 février 1903. Quelques gouttes de sang furent difficilement recueillis dans une petite éprouvette. Au bout de quelques heures, se produisit une séparation de quelques gouttes de sérum clair trop peu abondant pour être étudié.

B) *Numération des blancs sur lames colorées.*

Polynucléaires neutrophiles	57,60 p. 100
— éosinophiles	2,00 —
Lymphocytes	17,30 —
Mononucléaires clairs	21,00 —
Mastzellen	0,20 —
Formes de transition	0,70 —
Myélocytes neutrophiles	1,10 —
— éosinophiles	0,10 —

C) *Examen du sang sec sur lames colorées.*

Fixations. — Procédé Dominici-Lenoble. — Acide osmique à 1/50 Ac. chronique à 1/100.

Colorations. — Triacide d'Ehrlich. Éosine. Hématéine. Éosine bleu de méthylène.

Hématies bien colorées sans poïkilocytose. Très petit nombre de globules rouges à noyau appartenant à la variété des normoblastes (1 sur une préparation). *Leucocytes.* Nombre assez considérable de polyneutro avec assez peu d'éosinophiles. Grand nombre de lymphocytes de la petite espèce et de mononucléaires. Mastzellen très rares. On trouve un nombre assez considérable de myélocytes surtout neutrophiles, très rarement éosinophiles.

Les allures cliniques des observations précédentes sont suffisamment caractérisées pour permettre, en présence de

pareils malades, de songer à la possibilité du purpura myéloïde. La description que nous en avons donnée naguère nous dispensera d'entrer dans de longs développements[1] et nous ne reviendrons que sur quelques points de détail. D'une façon générale, l'éruption est confluente et ses éléments présentent les divers degrés du sang extravasé récemment ou bien en voie de résorption plus ou moins complète, car l'affection évolue par poussées successives. Mais il se peut que, même à la période aiguë, l'érythème soit médiocre et les taches purpuriques assez rares pour n'attirer qu'assez peu l'attention du malade ; pourtant ce dernier caractère est surtout l'apanage de la forme chronique. Il existe toujours un moment où l'on peut trouver sur les muqueuses une série d'éléments noirâtres ou d'un rouge plus sombre tranchant sur la coloration de tissus voisins. La formation d'ecchymoses spontanées ou se produisant aux plus légers chocs est encore fréquente à la période d'état. Mais ce sont surtout les hémorragies qui dominent la scène morbide; elles sont fréquentes et répétées au point d'entraîner parfois un état de profonde anémie dont le sujet, du reste, se relève facilement. Les épistaxis sont les plus fréquentes, les stomatorragies, les hématémèses de sang noir, les hémorragies intestinales peuvent s'accompagner chez les femmes de métrorragies abondantes. Chez deux de nos malades apparurent des hématuries qui, dans un cas, étaient nettement d'origine rénale, le sujet ayant, depuis lors, conservé une lésion des reins. L'état général est profondément altéré, et souvent on constate des troubles digestifs très marqués consistant surtout en vomissements parfois accompagnés de diarrhée. Toutefois le syndrome dyspeptique peut être absent ou ne se manifeste que par une inappétence légère, mais il est exceptionnel de ne pas trouver dans les causes déterminantes des écarts de régime ou une hygiène alimentaire défectueuse. Fait remarquable, ni le foie, ni la rate ne sont augmentés de volume et les régions ganglionnaires sont toujours saines, à de rares exceptions près, et toujours alors

1. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, décembre 1902. Les purpuras et leurs modalités cliniques d'après leur formule sanguine.

sous l'influence de causes étrangères à la maladie. Parfois, les épiphyses osseuses sont le siège de douleurs en général légères bien différentes de ce que l'on observe dans la variété de purpura dite rhumatoïde. Nous avons, dans nos premières recherches, insisté sur l'interprétation que l'on pouvait donner de ces douleurs ainsi localisées; elles nous paraissent, dans une certaine mesure, être placées sous la dépendance de la réviviscence de la moelle osseuse sous-jacente. Associées à l'absence d'hypertrophie du foie et de la rate, elles nous ont semblé constituer un élément de pronostic de tout premier ordre, et seraient significatives *d'une réaction des centres myéloïdes suffisante et efficace dans l'immense majorité des cas.*

Mais si spécial que soit ce tableau clinique, il n'appartient pas exclusivement au purpura myéloïde. Certaines affections hémorragiques peuvent revêtir les mêmes allures à des nuances insignifiantes près. L'individualité du purpura myéloïde ne peut donc qu'être soupçonnée au lit du malade, le diagnostic se fait au laboratoire. De là, l'importance des lésions sanguines dont nous allons entreprendre l'étude. C'est dans l'examen méthodique du milieu sanguin à l'aide des divers procédés mis en usage, dans les numérations des éléments figurés à l'état frais et après coloration, dans l'étude de la coagulation qu'un pareil problème trouve sa solution définitive. Nous examinerons successivement les caractères de la réaction myéloïde, des hématoblastes et de la coagulation; nous discuterons la signification de cette réaction en essayant de faire justice des critiques qu'elle a soulevées et nous terminerons par un exposé de la pathogénie du purpura myéloïde telle que nous l'ont fait concevoir nos propres recherches et celles des savants qui ont fait connaître l'importance des modifications des appareils de l'hématopoïèse sous l'influence des infections artificiellement provoquées.

A. — LA RÉACTION MYÉLOÏDE

La réaction myéloïde constitue la base fondamentale du purpura vrai. Elle intéresse les hématies et les globules blancs.

Les hématies. — Nous avons suffisamment insisté naguère sur les altérations profondes que présentent d'une façon générale les globules rouges au point de vue du nombre, de la forme et du volume. Ces caractères pathologiques sont cependant d'ordre secondaire et jusqu'à un certain point banal. Au contraire, la présence des hématies nucléées est la caractéristique absolue et indispensable du purpura myéloïde. Leur proportion est différente suivant la variété, et dans chacune d'elles, suivant l'intensité de l'affection. Dans nos dernières observations, au cours des états aigus, ce nombre oscille entre 165 et 1 250 par millimètre cube de sang. Un chiffre bien supérieur peut être atteint (3 246), comme nous en avons rapporté un exemple. Mais d'une façon générale, ces éléments sont beaucoup plus rares et leur moyenne varie entre 8 et 40 par millimètre cube. C'est dire que d'une façon générale ils échappent à un examen superficiel : ils peuvent exister sur une préparation seule et manquer sur plusieurs autres, d'où la nécessité de parcourir un grand nombre de champs microscopiques sur les diverses lames colorées avant de conclure à leur absence. Nous avons déjà insisté sur ce caractère, nous y revenons encore, parce que nous estimons que si, jusqu'à ce jour, leur présence a été niée par presque tous les auteurs, c'est précisément parce qu'on n'en avait pas fait de recherche méthodique suffisamment rigoureuse. Or, ils constituent l'élément pathologique essentiel du purpura myéloïde, et mieux que les myélocytes eux-mêmes, ils donnent à cette affection si spéciale déjà dans ses allures cliniques sa signification véritable d'infection à localisation sur les centres myéloïdes (moelle osseuse surtout). A ce titre, la constatation dans un pareil cas de purpura d'un seul globule rouge à noyau indiscutable est nécessaire et suffisante pour en affirmer la spécificité.

Les érythroblastes sont d'ordinaire de moyen volume; ce sont des normoblastes d'Ehrlich. *La réaction normoblastique* à laquelle Dominici a attaché son nom conserve encore ici toute l'importance que le premier cet auteur a bien su mettre en lumière. Leur noyau franchement coloré et se déta-

chant comme une tâche sombre sur le fond rouge de l'élément est parfois composé de filaments radiés et fortement teintés par les couleurs basiques ; ailleurs il est constitué par deux masses accolées affectant des apparences de cinèse. Mais jamais nous n'avons pu surprendre sur place le phénomène de la mitose. Au contraire, si, le plus souvent, ce noyau est unique, il peut être double ou triple ou pousser des prolongements. Ce n'est que dans les formes aiguës que nous avons trouvé des noyaux libres dans l'intervalle des hématies. Les préparations colorées au triacide montrent parfois des grains de chromatine dans leur intérieur. C'est également avec ce procédé que nous avons pu voir quelques noyaux colorés en vert tendre à côté d'autres extrêmement foncés. Cette variété, qui ne nous a paru exister que dans les formes aiguës, est d'ailleurs fort rare. Nous croyons encore aujourd'hui que ces éléments représentent des cellules rouges très jeunes prématurément déversées dans le sang, mais toujours faciles à distinguer des lymphocytes avec lesquels un observateur inexpérimenté pourrait peut-être les confondre. A côté des normoblastes prédominant, on peut voir des mégaloblastes; ces derniers apparaissent surtout chez les enfants, leur nombre est généralement très inférieur à celui des cellules normoblastiques, et comme toutes nos observations se sont terminées par la guérison, il est certain qu'il ne faut pas attacher à leur présence une signification fâcheuse. Dans l'obs. II de ce travail le nombre des mégaloblastes est resté toujours égal à celui des normoblastes à toutes les phases de l'affection.

Les leucocytes. — La leucocytose à la période d'état porte sur le taux des polynucléaires ; leur nombre est alors supérieur ou égal à 70 p. 100. Nous n'avons pas retrouvé constamment la diminution signalée dans nos premières recherches au moment des poussées myéloïdes. Ce n'est qu'à l'occasion de l'accroissement du nombre des lymphocytes et des mononucléaires clairs que nous les avons vus descendre au-dessous de la normale. On trouve toujours en pleine période d'état quelques myélocytes neutrophiles accompagnant l'essor des érythroblastes. Ils sont d'ordinaire

très peu nombreux et leur proportion, qui oscille entre 1 et 4,25 p. 100 dans les formes aiguës, atteint à peine l'unité dans les autres variétés. Les myélocytes éosinophiles, même chez les enfants, n'ont jamais dépassé 2 p. 100 comme maximum. En général, les grains neutrophiles sont très serrés et nettement teintés, parfois avec une intensité indépendante du mode de coloration toujours le même. Ils sont le plus souvent pourvus d'un gros noyau pâle arrondi qui présente parfois une échancrure plus ou moins accentuée.

Les hématoblastes. — Nous avons retrouvé les principaux caractères que nous leur avons déjà assignés. On doit distinguer deux variétés dans le groupement de ces organites; les hématoblastes de la période d'état, diminuées de nombre, augmentés de volume, ayant perdu en grande partie leur affinité à se grouper en amas, et très rapidement privés de la mobilité qui constitue un de leurs caractères distinctifs; les hématoblastes de la convalescence remarquables par leur petitesse, leur extrême mobilité, et sur les préparations sèches, répartis sur toute l'étendue de la lame colorée dans l'intervalle des hématies. Lorsqu'ils se montrent ainsi abondants, la réaction myéloïde a pris fin, ou tout au moins elle est dissociée dans ses principaux éléments, de sorte que nous nous croyons autorisé à répéter que, dans les cas aigus observés à la période d'état, *la réaction normoblastique de Dominici est en raison inverse de la réaction hématoblastique d'Hayem.* La seconde succède à la première, elle est l'indice du retour à l'état normal.

La coagulation. — Depuis la découverte d'Hayem et de Bensaude, signalant, en 1895-96, l'absence de rétraction du caillot dans le purpura hemorragica, jusqu'à notre travail de 1903, l'étude de la coagulation dans cette affection n'avait donné lieu qu'à un petit nombre de travaux. Depuis lors la question a été remise à l'ordre du jour avec les publications de M. Grenet et celles de MM. Klippel et Lhermitte.

La première communication de M. Grenet[1] est basée sur l'étude de 5 cas de purpuras apparus, l'un au cours d'une

1. *Soc. Biologie*, 12 décembre 1903. — *Tribune médicale*, 19 décembre 1903. — *Revue française de médecine et de chirurgie*, 1904, n° 4, p. 87.

granulie, deux autres à la suite d'infections par le streptocoque et le staphylocoque. Dans le 4e, il s'agissait d'un purpura hémorragique à grandes ecchymoses avec épistaxis abondantes. Dans tous ces cas, le sang retiré de la veine du pli du coude a donné lieu à un caillot très nettement rétractile. La 5e observation est celle d'une maladie de Werlhoff à forme subaiguë avec hémorragies et ecchymoses. Ce sang fut recueilli par piqûre de la pulpe digitale dans trois éprouvettes, dont une renfermait une goutte de chlorure de calcium au dixième. L'auteur vit le sang ne pas se rétracter dans la première éprouvette (contenant du chlorure de calcium), se retracter normalement dans la deuxième, ne pas se rétracter dans la troisième.

Il est fort regrettable que M. Grenet n'ait apporté que des observations incomplètes à l'étude du phénomène complexe de la transsudation au cours des purpuras, Il est plus regrettable encore qu'il ait confondu sous le terme général de purpura des faits aussi disparates et n'ayant de commun que des ecchymoses du côté de la peau. Ses observations écourtées ne font aucune mention de l'examen du sang tel qu'on est en droit de l'exiger à l'heure actuelle; mais surtout il oublie de nous renseigner sur le nombre et les caractères des hématoblastes dont les altérations dominent les phénomènes de la transsudation, comme depuis longtemps le Pr Hayem l'a démontré. Aux objections soulevées par sa communication et faites tour à tour par Bensaude[1] et par MM. Klippel et Lhermitte[2], M. Grenet a répondu[3] par une argumentation serrée dans laquelle il discute la valeur de l'étude du caillot. Il insiste sur les apparentes contradictions obtenues par MM. Hayem et Bensaude et par nous-même pour affirmer que, en somme, « ces quelques divergences de détail entre les auteurs qui se sont le mieux occupés de la question montrent que la valeur séméiolo-

1. État du caillot dans le purpura. (*Soc. Biologie*, 23 janvier 1904.)
2. Lésions du sang au cours des grandes maladies hémorragipares (Hémophilie. Les purpuras. Érythème polymorphe). (*Arch. gén. de médecine*, n° 5, 2 février 1904.)
3. A propos de l'état du caillot dans le purpura. (*Arch. gén. de méd.*, n° 6, p. 392.)

gique de l'irrétractilité du caillot n'est pas encore définitivement établie ».

Nous nous sommes, à plusieurs reprises, prononcé sur l'importance de l'irrétractilité du caillot au cours des purpuras, dans notre thèse de 1898, dans notre communication au Congrès de médecine de 1900, dans notre mémoire de 1903. Nour reviendrons sur ce sujet pour dire qu'il nous paraît tout d'abord que la prise du sang à la pulpe du doigt offre des garanties scientifiques suffisantes pour éviter de ponctionner la veine. Si cette dernière méthode évite le contact du sang avec les tissus, elle n'est pas à l'abri de nombre de reproches que M. Grenet énumère du reste dans son travail : plus ou moins grande rapidité d'écoulement du sang, contact du sang avec l'aiguille, etc. L'aspiration lente du sang, même dans une seringue faisant bien le vide, est, elle aussi, une grosse cause d'erreur. Nous estimons exagérées les objections formulées par M. Vaquez contre la prise du sang à la pulpe digitale[1], et notre pratique nous permet de croire que la ponction de la veine est tout aussi entachée d'erreur. L'un et l'autre de ces procédés est évidemment grossier et brutal pour apprécier un phénomène aussi délicat que celui de la coagulation. Mais cette réserve faite, on ne saurait nier l'importance considérable que cette étude présente dans le purpura. A ce point de vue nous ne pouvons que répéter ce que nous disions dans dans notre premier mémoire : *L'absence de transsudation est l'expression de la profonde altération du milieu sanguin dont elle représente une des caractéristiques principales, mais elle elle ne saurait à elle seule être regardée comme spécifique.* Lorsque plus tard la transsudation va se produire, elle est d'abord retardée. Tant que la période d'état persiste elle ne saurait donner lieu à une séparation franche, et l'on voit des transsudations avortées aboutir à l'expression de quelques gouttes de sang, parfois d'une seule bientôt résorbée. Il s'agit là souvent d'une sorte d'accalmie dans l'intensité des phénomènes de la période d'état, mais tant que celle-ci

1. *Soc. médicale des hôpitaux*, 12 juillet 1901.

persiste, le caillot est et demeure irrétractile. Il y a là un élément de pronostic de tout premier ordre, et c'est pour l'avoir méconnu que quelques auteurs ont pu croire à des guérisons obtenues par des médicaments, alors que le caillot déjà rétractile, entouré d'une petite atmosphère de sérum, était l'indice d'une guérison prochaine. Là s'arrête notre communauté d'opinion avec Bensaude, car, pas plus que lors de notre premier travail, nous ne pensons « que l'on peut prévoir à l'avance une poussée hémorragique par le seul examen du sang ».

D'autre part, dire comme M. Grenet que l'on ne peut, en clinique, tenir grand compte des modifications de la transsudation du sérum est exagéré. C'est la méthode du Prof. Hayem et l'on sait quels beaux résultats on lui doit déjà. Une pareille déviation dans les phénomènes ordinaires de la coagulation ne pouvait manquer d'attirer l'attention des anciens auteurs et Huxham en particulier l'avait signalée dans le scorbut (purpura). Mais elle n'a de valeur véritable que si on la contrôle par les autres procédés d'examen actuellement connus. A ce titre, l'absence de rétraction du caillot doit mettre en éveil l'attention de l'observateur, surtout lorsqu'on la constate dans les formes à symptômes objectifs atténués, véritables purpuras sans purpura.

B) LES ALTÉRATIONS SECONDAIRES DU SANG

Les nouvelles observations de purpura myéloïde que nous venons de faire connaître vont nous permettre de préciser certains points demeurés incomplets lors de notre premier travail.

L'éosinophilie. — Elle nous a paru moins élevée au cours des poussées myéloïdes. Cependant, en pleine période d'état, nous avons vu ces éléments augmenter de nombre (Obs. II, IV, V) et ceci indépendamment de l'âge du sujet. Parfois, c'est à la période de déclin au moment de la convalescence que l'éosinophilie apparaît (Obs. I, III). Nous pensons que l'augmentation de ces cellules est soumise à deux causes : une crise médiocre se produirait à la période d'état et vraisemblablement serait sous la dépendance de la leucocytose

générale. Une crise terminale apparaîtrait à la période de déclin et aurait la valeur qu'on lui attribue au moment de la convalescence de toute maladie. Si dans l'observation I, les éosinophiles restent inférieurs à la normale, il est probable que l'état du rein en est la cause (Pieraccini)[1]. Cette altération étant, somme toute, légère alors, l'éosinophilie terminale a reparu. L'éosinophilie dans les Purpuras a du reste été signalée déjà. Salvatore Agello aurait observé dans quelques cas 26 p. 100 de globules blancs contenant des granulations éosinophiles[2]. Carrière et Gilbert ont compté 5,8 p. 100 de ces éléments dans certaines de leurs observations[3].

Les mastzellen restent normales d'aspect et de nombre.

La lymphocytose. — La proportion de lymphocytes nous a toujours paru supérieure à la normale. Les mononucléaires clairs sont au contraire rares. Les lymphocytes nous paraissent encore avoir pour but de lutter contre l'élément infectieux causal en donnant naissance aux mononucléaires destinés à un rôle d'absorption. Mais ils ne sont nullement spéciaux au purpura myéloïde et le plus grand nombre que nous ayons compté (54, 25 p. 100) appartient à une observation d'érythème à forme purpurique (Obs. II, de la 2e partie). Ils indiquent, dans tous les cas, une réaction puissante des appareils lymphogènes.

L'anémie. — Elle est de moyenne intensité comme nous l'avons établi déjà, intéresse surtout la valeur globulaire, et n'ajoute aucune caractéristique au purpura myéloïde. Au cours des grandes hémorragies, elle porte surtout sur le nombre des hématies et la valeur globulaire se relève. Ici encore nous retrouvons l'opposition déjà signalée entre la valeur de N (nombre de globules rouges) et la valeur de G (valeur globulaire).

1. *La morphologie du sang dans les néphrites*, Florence, 1901.
2. *Riforma Midica*, 1894, p. 104, et *Giorn. med. del R. esercita et della R. Marina*, 1894.
3. *Soc. de Biol.*, 1897, p. 328.

SIGNIFICATION DE LA RÉACTION MYÉLOIDE

Avant notre premier travail, la réaction myéloïde avait passé complètement inaperçue, ou bien, si quelques auteurs en ont fait mention, ils ne semblent pas en avoir compris l'importance. Les seules recherches que nous connaissions avant les nôtres sont celles de Spietschka[1] qui, dans deux observations de Purpura hémorragique, concernant l'une un sujet de 17 ans, l'autre un sujet de 24 ans, signale la présence de nombreux globules rouges à noyau dont le protoplasma contenait des granulations polychromatophiles. Mais à en juger par les planches jointes à son travail, ces érythroblastes sont douteux. L'auteur a coloré ces éléments au violet de gentiane et a obtenu des surcharges de matière colorante qu'il prend pour des noyaux d'hématies nucléées. Il conclut ainsi : « Une régénération extraordinairement rapide des globules rouges et de la teneur en hémoglobine a pu être observée au cours de ces deux maladies. D'après les recherches de Löwit, Müller, etc., on sait bien que les globules rouges à l'état jeune présentent également un noyau, que leur multiplication se fait par division indirecte de ce noyau comme dans la caryokinèse, et que plus tard ce noyau disparaît. D'après cela il me semble vraisemblable que la présence de globules rouges nucléés dans le sang en circulation se rattache à leur régénération, ces globules étant encore de jeunes globules rouges, ainsi que cela se rencontre de très bonne heure dans la circulation (de l'embryon). Mais l'opinion d'après laquelle ils seraient une modification pathologique des globules rouges, ou un résidu de leur destruction par une maladie du sang lui-même, qu'ils seraient la cause des modifications des capillaires ainsi que la cause des hémorragies, me paraît absolument invraisemblable. Car une telle modification du sang qui doit produire ces hémorragies, ou bien existe avant elles ou bien au même moment, mais on ne doit pas déjà constater à la période où

1. Ueber Blutbefunde bei Purpura haemorrh. (*Arch. für Dermat. und Syphilig.*, t. III, 1891, p. 265.)

il y a une telle quantité d'hémorragies la régénération des éléments du sang. » Ainsi donc, si tant est que les érythroblastes signalés par lui ne soient pas un artifice de préparation, Spietschka ne voit dans leur présence qu'un mode réactionnel banal du sang destiné à la régénération des hématies. C'est également l'opinion de Bena[1] qui les a vainement cherchés du reste dans ses préparations et qui, signalant le travail de Spietschka, ajoute « que la diminution des globules rouges chez les purpuriques, la présence de globules de petites dimensions ou, au contraire, de globules volumineux et de globules à noyau sont très fréquents sinon obligatoires dans les anémies et surtout dans les formes graves. Il n'y a rien là qui soit particulier au purpura. »

Plus récemment, MM. Lœper et Crouzon ont relaté l'histoire d'un purpura hemorragica à allures graves dont la guérison fut obtenue par l'adrénaline. En même temps que l'état s'améliorait apparut dans le sang une magnifique réaction myéloïde[2]. Les auteurs estiment que cette dernière est due à l'action du médicament. Mais les arguments qu'ils apportent en faveur de cette manière de voir ne sont pas convaincants. Il n'y a eu là qu'une simple coïncidence. La réaction myéloïde s'est montrée lorsque l'infection a été suffisante pour déverser dans la circulation ses éléments spécifiques. S'il était vrai que l'adrénaline agisse directement sur les appareils hématopoïétiques pour en provoquer la réaction, on devrait sous son influence obtenir dans le purpura myéloïde une augmentation dans le nombre des cellules anormales. C'est ce que nous avons cherché à réaliser dans l'observation II, en pleine période d'accidents hémorragiques. Mais la réaction normoblastique qui s'était déjà manifestée spontanément (165 Rn par millimètre cube au premier examen) était descendue à 52 deux jours après que le sujet eut été soumis à ce médicament, et le taux de ces éléments insolites n'a cessé de décroître, bien que jusqu'au 4 juillet l'adrénaline eût été régulièrement adminis-

1. Hématologie et Pathogénie du purpura. (*Thèse* Paris, 1896.)
2. *Bulletin Médical*, 2 septembre 1903, n° 68.

trée. Ajoutons qu'il s'agissait d'un enfant de 33 mois, et qu'il est d'opinion courante qu'à cet âge les organes sanguiformateurs réagissent avec une extrême facilité. Aussi M. Lœper, à qui nous avions soumis toutes ces objections, a-t-il bien voulu reconnaître que l'adrénaline a pu « hâter l'apparition des signes hématologiques ».

Dans l'article qu'ils ont consacré à la discussion de nos premières recherches, MM. Bezançon et Labbé[1], critiquant la spécificité que nous attribuons au purpura myéloïde, ne veulent y voir que la traduction banale d'un état hémorragipare. « La réaction myéloïde est toujours en rapport avec la production d'hémorragies abondantes et répétées. » Mais cette objection tombe d'elle-même lorsque l'on considère que certaines variétés d'érythèmes purpuriques à grandes hémorragies ne la présentent pas, comme nous l'avons montré dans nos premières recherches, comme nous le verrons dans la deuxième partie de ce travail, comme M. Nanu en a cité des exemples dans sa thèse. Dans ses leçons sur les maladies du sang[2], le Prof. Hayem relate l'histoire d'anémies déterminées par des hémorragies abondantes, profuses et répétées, sans modification de l'apparence normale des éléments du sang. Prétendre d'autre part « que l'intensité de la réaction hémorragique tient autant à la prédisposition du terrain qu'à la nature du virus ou de l'agent toxique » est certainement erroné. Il s'agit avant tout ici d'une réaction défensive d'infection où le terrain n'a rien à voir. L'observation I de ce travail en est la preuve convaincante. A l'occasion d'une deuxième grossesse, le sujet fut pris de nouveau de sérieux accidents hémorragiques. Pourtant la réaction myéloïde fut discrète et tandis qu'à la première atteinte les érythroblastes dépassaient le millier (1252 par millimètre cube), lors de la rechute on ne les comptait qu'en petit nombre (9 par millimètre cube). Le terrain était cependant le même et l'on ne peut admettre qu'en une année il se fût modifié au point de ne plus réagir sous l'influence de causes identiques. Sans doute, tant que

1. *Traité d'Hémathologie*, Paris, Steinheil. 1904, p. 683 et 19.
2. Hayem, *Leçons sur les maladies du sang*, Paris, Masson, 1900.

l'examen anatomo-pathologique n'aura pas donné au purpura myéloïde sa véritable place dans le cadre nosologique, on sera en droit de ne le regarder que comme un syndrome, mais déjà quelques auteurs ont pu faire quelques constatations intéressantes à cet égard, et à la page 913 de leur ouvrage MM. Bezançon et Labbé signalent que « Golgi, dans un cas de purpura toxique, Grohié dans un cas de maladie de Werlhoff ont observé (dans la moelle osseuse) une réaction normoblastique intense ». Ces observations confirment notre opinion que la toxine du purpura myéloïde localise d'une façon spécifique son action sur le plus important des centres hématopoïétiques. — Dire encore que le purpura myéloïde ne mérite pas d'être regardé comme une entité morbide parce qu'on peut rencontrer la réaction myéloïde dans certains purpuras infectieux est une erreur d'interprétation. Car, à côté de cette réaction qui constitue sa caractéristique fondamentale, il faut tenir compte dans cette affection de ses allures cliniques qui la séparent nettement de toutes les maladies à manifestations hémorragiques où l'on peut trouver *à la rigueur* des hématies nucléées, des myélocytes, une leucocytose considérable comme dans les cas d'Ewing, de Barjon et Cade, de Carrière et Gilbert (cités par Bezançon et Labbé). Du reste, nous n'avons jamais prétendu qu'à elle seule la réaction myéloïde était suffisante pour caractériser le purpura vrai, mais qu'il est nécessaire d'y constater un ensemble d'altérations sanguines que l'on ne trouve pas ailleurs; c'est-à-dire l'absence de rétraction du caillot et les altérations si spéciales des hématoblastes.

Ces mêmes réflexions s'appliquent aux objections faites par MM. Weill et Clerc qui, tout en regardant notre classification des purpuras comme acceptable au point de vue hématologique, hésitent à l'admettre si l'on se met sur le terrain de l'infection[2]. Ils ont vu des septicémies staphylococciques et pneumocciques sans localisation organique qui ont déterminé la mort, précédée d'hémorragies cutanées et viscérales en ne provoquant qu'une leucocytose polynu-

1. Nous n'avons pu nous procurer le travail de Golgi ni celui de Grohié.
2. Weill et Clerc, *La leucocytose en clinique*, Paris, 1904.

cléée, sans réaction normoblastique. Les troubles de la coagulation étaient cependant considérables (coagulation plasmatique, absence de rétraction du caillot). Mais ces observateurs ont eu le tort de confondre des infections violentes mais banales avec la maladie infectieuse spéciale que nous avons en vue. Du reste dans leur article *Myélémie*[1], ces deux auteurs reconnaissent que notre classification est « hématologiquement admissible et souligne l'importance de la myélémie dans le purpura ». Un peu plus loin il disent encore « qu'à l'encontre des infections et des anémies expérimentales où la réaction myéloïde se montre complète et rarement fruste, dans le sang comme dans les organes, chez l'homme aucune affection aiguë, à *l'exception du purpura et de la variole*, ne détermine un pareil tableau, les réactions embryonnaires restent larvées et la polynucléose existe le plus souvent seule à la période d'état ».

Dans l'article qu'il consacre à l'étude du purpura chez l'enfant, M. Simon[2] restreint singulièrement à notre avis le cadre du purpura myéloïde, lorsqu'il dit que sa formule sanguine caractérise *toujours* la maladie de Werlhoff. Cette façon de voir est passible d'une grave objection, car elle semble admettre implicitement que le réveil des organes hématopoïétiques ne saurait se produire qu'au cours des purpuras survenant chez de jeunes sujets à une époque où les centres myéloïdes sont considérés comme se réveillant avec une extrême facilité sous l'influence de causes banales et multiples, une anémie un peu marquée par exemple (Luzet). Or l'influence de l'âge est ici à peu près nulle. Nous avons retrouvé la réaction myéloïde à toutes les périodes de l'existence et son intensité est nettement en rapport avec l'intensité de l'infection causale. C'est ainsi que le maximum des lésions a été observé chez une femme âgée de 21 ans, où la production de globules rouges à noyau était vraiment considérable, tandis qu'avec un tableau clinique sensiblement

1. Weill, La myélémie, sa valeur séméiologique. (*Presse Médicale*, 1904, n° 15, p. 115.)

2. Les purpuras primitifs de l'enfance. (*Gazette des hôpitaux*, n° 78, juillet 1904.)

identique, en pleine période d'état, chez un enfant de 33 mois, le nombre des hématies nucléées et des myélocytes est resté bien inférieur. On ne peut guère attribuer le nom de maladie de Werlhoff à l'affection qui frappe le malade de l'observation II de notre premier mémoire par exemple : Ce sujet avait 67 ans. Si dans nos 7 premières observations, 5 concernaient des enfants de 6 à 9 ans, dans le présent travail 4 sujets sur 7 sont âgés respectivement de 21 ans (obs. I), de 32 ans (obs. III, IV), de 42 ans (obs. V). En définitive, le purpura myéloïde peut se rencontrer à tous les âges; il est susceptible de se manifester chez les adultes avec la même intensité et les caractères de la réaction spécifique y demeurent rigoureusement identiques alors même qu'on les constate à une période avancée de la vie. On peut enfin observer des maladies de Werlhoff sans réaction caractéristique du sang. On en trouvera une observation dans la deuxième partie de ce mémoire. Il faut donc conclure que le purpura myéloïde comprend plus que la maladie de Werlhoff même dans sa forme dite prolongée. Sans doute le syndrome décrit par Werlhoff et après lui par ses élèves, Behrens et Wichmann, fait partie du purpura myéloïde, mais seulement alors que le sang présente la réaction caractéristique, ce qui n'a pas toujours lieu.

A l'étranger les classifications des purpuras basés sur l'hématologie ont fait l'objet d'appréciation diverses. C'est ainsi que Cattanéo[1] dénie toute valeur au lésions sanguines. Cet auteur, faisant dans un cas de purpura de nouvelles recherches sur la propriété autolytique et isolytique du sang, conclut que ce n'est pas dans les états morbides de ce milieu qu'il faut rechercher la cause primitive des extravasations sanguines. Plus récemment M. Allaria[2] a repris l'étude critique de cette question. Mais il convient avant tout de mettre le lecteur en garde contre un terme erroné dont il se sert à deux reprises, lorsqu'il dit que le « fait capital » du purpura myéloïde consiste dans « la présence

1. *La Pediatra*, août 1903. Cité par Benedetti, p. 209.
2. Recherches hématologiques sur le purpura. (*Revista di Clinica Pediatrica*, octobre 1903, n° 10, p. 649-660.)

de nombreux *myélocytes* circulant[1]. » L'auteur a confondu *la réaction myélocytaire avec la réaction myéloïde*. Dans les 6 observations qu'il fait connaître, M. Allaria n'a jamais retrouvé aucune des altérations décrites avant lui. Toujours les globules rouges étaient de forme et de volume normal avec de rares microcytes et macrocytes, orthochromatophiles, sans aucune tendance à la poïkilocytose, sans éléments nucléés. La valeur globulaire était toujours inférieure à l'unité. Il a parfois constaté une légère leucocytose, mais les préparations colorées ne lui ont jamais permis de surprendre des formes anormales. Il existait une polynucléose neutrophile relative. Les lymphocytes étaient diminuées relativement de nombre dans la période aiguë de la maladie. Les éosinophiles oscillaient autour de leur limite normale. Les grands mononucléaires et les formes de passage étaient toujours très rares, sans s'acccompagner jamais de cellules basophiles ni de myélocytes. Toutefois certains myélocytes doivent être regardés comme des formes jeunes de polynucléaire neutrophiles. La coagulation s'est faite dans les conditions ordinaires, le caillot a toujours été fortement rétractile, le sang provenant de la ponction veineuse avait été recueilli aseptiquement. Le sérum était limpide, de couleur jaune citron, sans traces de diffusion de l'hémoglobine, sans raie d'absorption spectroscopique. Sa capacité hémolytique et son pouvoir agglutinant étaient médiocres. Les recherches bactériologiques du sang de la veine du bras et des taches hémorragiques sont restées sans résultat. Nous renvoyons au mémoire original et aux tableaux joints à cette étude pour compléter ce rapide exposé. Nous ferons remarquer toutefois que M. Allaria ne s'est pas préocupé de l'étude des hématoblastes. D'autre part, à la lecture de ses observations, on se rend compte qu'ici encore des types morbides absolument différents ont été confondus sous le terme de purpura. Trois de ces faits concernent des purpuras dits rhuma-

1. Il est vraisemblable que M. Allaria comprend sous le terme de myélocytes toutes les cellules de la moelle osseuse (globules rouges nucléés et cellules blanches médullaires), mais le terme des myélocytes s'appliquant exclusivement en France à ces dernières, il en peut résulter une confusion regrettable.

toïdes, deux sont dus à des affections primitives (?); la dernière diagnostiquée « purpura chronique toxique » est, de l'aveu même de l'auteur, d'origine obscure. On s'explique facilement que l'on puisse considérer comme banales de pareilles altérations sanguines qui peuvent se résumer dans les deux caractères suivants : anémie du type chlorotique, leucocytose polynucléaire médiocre et inconstante. L'auteur ajoute judicieusement que l'étude des faits qui lui sont personnels ne peuvent pas permettre d'établir un jugemeut sur la théorie hématique du purpura. Mais il combat la valeur de l'absence de séparation du sérum qu'il a pu observer dans nombre d'états infectieux sans aucun caractère hémorragique (néphrite, pneumonie, affection cardiaque). En outre, la même formule leucocytaire a été retrouvée par lui dans d'autres affections hémorragiques de l'enfance (néphrites hémorragiques, érythème noueux, rhumathisme articulaire aigu). Dans tous ces cas le sang était plus ou moins chlorotique et la leucocytose polynucléaire inconstante et médiocre. L'auteur aboutit donc à cette conclusion qu'aucune des altérations hématologiques signalées par Hayem et ses élèves n'est caractéristique. « Tant qu'au purpura myéloïde que Lenoble cherche à isoler du groupe des purpuras et qu'il considère comme le vrai purpura primitif, seules les études ultérieures diront si la présence de myélocytes (?) dans le sang circulant, spécialement dans les cas prolongés de purpura chronique, sont l'indice d'une affection spécifique primordiale des organes hématopoïétiques se manifestant par le syndrome purpura, et ne sont pas plutôt imputables à la réaction médullaire déterminée par l'anémie grave et journalière qui accompagne toute hémorragie profuse et répétée. » C'est de cette dernière objection que nous allons faire justice en montrant maintenant que les *hémorragies profuses* s'accompagnant d'un état anémique *même très prononcé* ne peuvent suffire à elles seules à déterminer dans le milieu sanguin l'apparition de normoblastes en nombre aussi considérable qu'il est possible d'en voir dans les formes aiguës du purpura myéloïde.

En étudiant avec soin nos observations, on remarquera

que la réaction myéloïde suit une évolution régulière et cyclique. Elle atteint son maximum rapidement pour décroître ensuite plus ou moins vite et disparaître enfin d'une façon définitive. Ce processus est en rapport avec l'intensité des phénomènes cliniques, en particulier avec les hémorragies et les ecchymoses cutanées. En outre, elle suit à peu près parallèlement la marche des altérations hématoblastiques et les troubles de la coagulation. L'observation II est un exemple typique de cette évolution, considérée dans sa période d'état. Mais le nombre des cellules anormales essaimées dans la circulation n'est pas en proportion directe de l'intensité de l'anémie. Il faut donc admettre que la réaction myéloïde n'est pas déterminée par la destruction des éléments du sang, mais qu'un autre facteur est en cause pour entraîner son apparition. En effet, elle peut persister quelque temps encore, après que les autres altérations sanguines ont pris fin. Dans nos premières recherches, nous l'avons observée chez un enfant six mois après la guérison apparente. Dans l'observation IV du présent travail, elle existe encore alors que le sérum se sépare déjà et que le sujet commence une crise hématoblastique. Ces réflexions suffisent pour montrer la haute importance de la réaction myéloïde. Nous avions déjà émis l'hypothèse d'une altération directe et profonde des appareils hématopoïétiques et plus particulièrement des centres myéloïdes. Aujourd'hui, en nous basant sur les découvertes de Golgi et de Grohié, citées plus haut, et sur les documents nouveaux apportés à l'appui de notre opinion, nous croyons qu'il est impossible de concevoir la réaction myéloïde autrement que comme la résultante d'une imprégnation directe de la moelle osseuse, et de la mise en activité de cet appareil. L'apparition dans les vaisseaux périphériques des hématies nucléées *de toute espèce* est le miroir fidèle de ce qui se passe dans la profondeur des tissus sanguiformateurs, où la moelle osseuse revenue à l'état embryonnaire déverse dans la circulation les cellules qui en avaient disparu depuis la naissance. L'usure plus ou moins intense des éléments hémoglobinifères normaux n'intervient qu'à titre accessoire et secon-

daire. Nous n'avons, du reste, jamais trouvé dans le sang circulant d'hématies nucléées en caryokinèse. Cette remarque différencie profondément le purpura myéloïde des anémies de la première enfance, où Luzet[1] a signalé des érythrocytes en mitose, et des leucémies elles-mêmes où pareille constatation n'est pas rare. La physionomie des altérations du sang est donc ici bien spéciale : elle imprime une caractéristique particulière à cette variété de purpura, elle la classe d'emblée dans le groupe des maladies des appareils hématopoïétiques et lui donne une individualité clinique qu'aucun autre type de purpura ne présente. Ces lésions sont spécifiques parce qu'elles sont nécessaires et suffisantes, et si la moelle osseuse est aussi profondément modifiée, c'est que ces altérations représentent le substratum anatomique qui fait du purpura myéloïde une véritable maladie destinée à prendre place à côté des leucémies et de l'anémie pernicieuse progressive protopathique. Comme ces dernières, elle est rare, elle ne se reconnaît que par la recherche des altérations du milieu sanguin; comme elles encore, elle se confond avec des syndromes qui peuvent en présenter tous les caractères à part les lésions du sang caractéristiques. Mais cette affection se distingue des grandes toxémies hémorragipares parce qu'elle est éminemment bénigne, la nocivité de l'agent causal d'infection étant largement compensée par l'effort des centres myéloïdes dont l'intervention efficace se traduit par la mise en circulation, non seulement des hématies nucléées, mais encore des myélocytes de toutes les variétés. Déjà MM. Weil et Clerc[2] recherchant la signification de la myélocytose concluent « qu'elle est l'indice d'un remaniement plus profond, d'un rajeunissement des centres plus grand que ne sont accoutumés à en produire les états toxiques ou infectieux ». Mais c'est surtout à M. Dominici[3] que l'on doit d'avoir éclairé d'un jour tout nouveau l'interprétation de la réaction myéloïde au cours des états infectieux. « La diapédèse des globules rouges dans les états

1. Les anémies de la première enfance et l'anémie infantile pseudo-leucémique. (*Thèse*, Paris, 1891.)
2. *La leucocytose en clinique*, p. 167.
3. Globules rouges et infections. (*Thèse*, Paris, 1903.)

inflammatoires est un phénomène important en raison de sa fréquence et de son intensité... elle provoque la mise en circulation d'hématies nucléées dont la présence dans le milieu sanguin implique la réaction des mêmes éléments dans les centres hématopoïétiques, la moelle en particulier... Il y a donc un véritable parallélisme entre les réactions des éléments hémoglobinifères, et celle d'éléments leucocytaires au cours des états infectieux. » L'auteur, reprenant et complétant les travaux de Timofeiewsky a obtenu, au cours de ses expérimentations, des poussées normoblastiques dont il a pu suivre les progrès d'après la marche de la maladie et le degré de l'infection. « Ce phénomène ressortit essentiellement à l'action irritative des agents infectieux sur les globules rouges à noyau. » Dans ces expériences « l'essor de ces derniers se produit à une phase où l'anémie est absente et se termine justement au moment où l'on voit une hypoglobulie légère ». Dans les organes hématopoïétiques « la division des globules rouges à noyau se fait par division directe ou indirecte et leur état d'éréthisme se traduit encore par la découpure, la lobulation de leur noyau qui prend des aspects bizarres, rappelant tantôt la forme d'une altère, tantôt celle de feuilles de trèfle à cinq ou six foliodes ». On trouve réalisées, dans les belles expériences de Dominici, des figures absolument identiques à ce que nous ont montré nos préparations du sang dans le purpura myéloïde. Nous pouvons donc regarder cette dernière affection comme résultant d'une infection particulière dont les effets sur le sang sont multiples. D'une part, l'agent toxique, à localisation essentiellemont sanguine, provoque une destruction globulaire plus ou moins intense et la diminution des hématoblastes « par précipitation grumeleuse ». C'est une anémie par anhématoblastie (Hayem). Mais surtout le poison qui paraît avoir une action élective particulière sur la moelle osseuse réveille peut-être ailleurs l'activité des centres myéloïdes latents de Dominici et provoque une rénovation de leurs fonctions embryonnaires : alors apparaissent et la leucocytose et les éléments normaux (globules rouges à noyau, myélocytes) dans les vaisseaux périphéri-

ques. Jusqu'à un certain point, la rénovation des globules rouges peut être regardée comme nécessitant l'apparition des érythroblastes; mais ce facteur doit être bien secondaire, l'effort des hématoblastes suffit à la régénération des hématies, tandis que l'infection est la première en cause pour expliquer l'apparition des cellules rouges. On sait, en effet, d'après les notions hématologiques actuelles, qu'une déglobulisation capable de faire tomber le nombre des globules rouges jusqu'à 1 840000, le taux hémochromométrique à 5,25 ne peut déterminer à elle seule une émigration notable d'hématies nucléées (Dominici).

Mais quelle est l'importance respective de la présence simultanée dans un pareil état des érythrocytes et des myélocytes? Dans une communication récente, MM. Vaquez et Aubertin [1] différencient l'anémie splénique myéloïde de la leucémie myélogène par leur teneur comparative en myélocytes et en hématies nucléées, ces dernières prédominant dans l'anémie splénique. « Il existe donc dans la première affection une suractivité myéloïde de la rate spécialisée vers la série blanche, tandis qu'elle est spécialisée vers la série rouge dans la seconde. L'anatomie pathologique confirme cette notion en montrant ici dans la moelle comme dans la rate une superproduction de globubes rouges nucléés beaucoup plus considérable que celle des myélocytes. ». Il en va de même dans le purpura myéloïde; le nombre des globules rouges nucléés est, toutes choses égales d'ailleurs, supérieur à la proportion des myélocytes. L'activité anormale des appareils hématopoïétiques s'exerce surtout sur les centres myéloïdes, déterminant la présence des globules rouges à noyau, caractéristique essentielle de l'affection, et l'apparition des myélocytes à titre contingent et secondaire. Cette opinion est conforme aux recherches déjà signalées de Golgi et de Grohié trouvant à l'examen de la moelle osseuse, dans un cas de purpura toxique et de maladie de Werlhoff, une réaction normoblastique.

L'importance séméiologique et pronostique de la réaction myéloïde est donc ici considérable. A part les grandes

1. Nature de l'anémie splénique myéloïde. (*Soc. de Biol.*, 5 mai 1904.)

infections hémorragipares, nous ne connaissons qu'une maladie où ce syndrome anatomo-clinique acquiert une pareille valeur : c'est la variole[1]. On a pu objecter que la présence dans le sang d'éléments anormaux ne méritait pas l'importance que nous lui attribuons, parce qu'on avait pu l'observer dans les formes hémorragiques de la fièvre typhoïde (Achard et Lœper) et que nombre d'affections étaient susceptibles à un moment donné d'entraîner sa production : les infections à grandes ecchymoses, la pneumonie, les broncho-pneumonies, le cancer de l'estomac, accompagné d'hémorragies (Jolly), certaines variétés de tumeur maligne (sarcome), etc. Mais nous ferons remarquer que, dans tous ces cas, la réaction myéloïde n'existe qu'à titre exceptionnel, qu'elle n'ajoute rien à leur physionomie clinique, et que, surtout, elle n'a pas la constance et la régularité que nous venons de lui trouver dans le purpura vrai. C'est parce qu'elle se montre avec des caractères identiques et qui ne dépendent nullement du hasard d'une infection ; parce que son évolution obéit toujours à des règles précises, suivant une marche tour à tour progressivement ascendante et descendante ; parce qu'elle n'apparaît que dans une variété de purpura toujours cliniquement semblable à elle-même ; parce que la cause qui la provoque est invariable, qu'elle doit être regardée comme spécifique et donnant au purpura myéloïde une individualité clinique indiscutable au milieu du groupe disparate des purpuras vulgaires[2].

Pathogénie et marche du purpura myéloïde. — Il est peu de maladies qui aient donné lieu à autant de recherches que le purpura. A côté des travaux cherchant à expliquer ce syndrome par des altérations organiques du foie, des reins, des centres nerveux, des vaisseaux, les bactériologues

1. E. Weil, Le sang et les réactions défensives de l'hématopoïèse dans l'infection variolique. (*Thèse* de Paris, 1901.)

2. Ce travail était terminé lorsque parut la remarquable thèse de M. Grenet (1905) qui, se refusant à voir dans le purpura autre chose qu'un symptôme, considère le purpura myéloïde comme une maladie hémorragique spéciale. D'autre part, M. Marcel Labbé a signalé à la *Soc. méd. des hôpit.* (janvier 1905) les analogies qui peuvent exister entre certaines formes de purpura à réaction myéloïde et la leucémie lymphatique.

et les humoristes s'efforcèrent d'en faire une affection microbienne. On s'explique facilement les résultats discordants obtenus par les auteurs s'adressant à des variétés diverses d'un groupe morbide complexe réunies sous une dénomination unique. Ces recherches ont été résumées dans les thèses d'Oriou, de Faisans, de Mathieu, de M. de Gimard de 1877 à 1888, et dans celles plus récentes de Sortais (1896), de Béna (1896), d'Apert (1897), de Mourre (1900), de Farcy (1901), de Calmels (1902), de Giroux (1903). Cette pathogénie confuse a inspiré dernièrement encore l'important travail de M. de Benedetti[1] dans les *Archives de Médecine des enfants*. Cet auteur attribue à la virulence exaltée d'un colibacille les manifestations purpuriques observées chez 17 malades dont la plupart étaient des enfants. Il est regrettable que les expériences de M. de Benedetti aient été faites à un point de vue exclusivement bactériologique. Du reste, le sang avait été examiné chez certains de ces sujets, mais les résultats de cet examen « n'avaient d'autre intérêt que celui qui se rattache à l'anémie secondaire ». Au contraire, l'attention de l'observateur avait été attirée sur « l'antécédence ou la coexistence de troubles aigus ou chroniques gastro-intestinaux ou d'états toxi-infectieux équivalents ». Déjà Bena[2], dans sa thèse, insiste sur les lésions sanguines. Pour lui la grande vulnérabilité des globules blancs et rouges est d'importance « première et primordiale », car Silbermann, dans ses expériences, a pu reproduire une altération du sang à la suite de laquelle il a vu se former tous les stades des lésions vasculaires décrites dans le purpura. L'origine de pareilles altérations n'est pas toujours microbienne. Leur nature toxi-infectieuse a été prouvée par Babès, par Agello et Schvab qui admettent qu'elles peuvent provenir de la résorption de toxines. Agello, en analysant le chimisme de la digestion chez deux purpuriques, a trouvé une augmentation de la putréfaction dans les intestins. Aussi Bena croit-il que l'altération globulaire,

1. Contribution à l'étude de l'étiologie et de la pathogénie du purpura primitif. (*Arch. de méd. des Enfants*, t. VII, n° 4, avril 1904, p. 209-321.)
2. Hématologie et pathogénie du purpura. (*Thèse*, Paris, 1896, n° 41.)

d'importance capitale, est due à l'action directe des corps toxiques sur le sang. Il est curieux de constater que l'auteur connaissait les travaux de Spietschka et que, pas plus que ce dernier, il n'a compris la valeur de la présence des hématies nucléées dans les vaisseaux périphériques. Depuis les recherches du professeur Hayem signalant dans les purpuras des modifications considérables du chimisme gastrique, la plupart des observateurs ont fait la même constatation. Dans sa thèse parue en 1902[1], M. Calmels étudie surtout les troubles gastro-intestinaux intenses qui paraissent être la caractéristique de la vérité de purpura dite rhumatoïde. Il conclut que les lésions du tube digestif et du péritoine ne suffisent pas à les expliquer et que l'on est obligé d'admettre l'influence du système nerveux réagissant sous l'action de la cause du purpura. Il ne fait que signaler leur présence possible dans le purpura infectieux primitif et ne parle pas de la maladie de Werlhoff où « l'on ne constate jamais de troubles gastro-intestinaux (Marfan) ». Cette dernière opinion est évidemment exagérée. Dans tous les cas, si dans le purpura myéloïde les troubles sont loin d'être aussi accentués que dans la variété rhumatismale, ils ne laissent pas que d'être très prononcés.

Nous avons déjà insisté sur l'hygiène alimentaire défectueuse de nos premiers malades. Cette cause se rencontre encore chez la plupart des sujets dont nous faisons connaître l'histoire, qui ont tous un passé pathologique du côté de l'appareil digestif. Il en est de même dans le cas de MM. Loeper et Crouzon. Dans notre observation I, le sujet n'aurait jamais eu de misères physiologiques, mais le trajet du côlon descendant était particulièrement douloureux et l'on est en droit d'admettre que la lésion du rein, par défaut d'élimination, a contribué puissamment à favoriser l'action élective des poisons sur les organes hématopoïétiques. On sait, en effet, depuis les recherches de Pieraccini, que les néphrites, à elles seules, ne suffisent pas à entraîner de modifications profondes de la formule san-

1. Les troubles gastro-intestinaux dans les purpuras. (*Thèse*, Paris, 1902, n° 29.)

guine normale. On ne trouve jamais d'hématies nucléées, les leucocytes ne subissent pas d'autres modifications que celles qui frappent les éosinophiles, le nombre des plaquettes ne paraît pas modifié.

Mais cette notion serait banale si la réaction myéloïde ne la soulignait d'une façon spéciale. Tous les observateurs précédents n'ont insisté que sur l'état du sang circulant. « Il se peut, dit le professeur Hayem, que l'état du sang dans le purpura soit sous la dépendance d'un vice dans l'élaboration des matériaux nutritifs ou de l'introduction dans le sang, sous l'influence d'un trouble digestif, de substances toxiques capables d'entraîner des modifications des hématoblastes et peut-être la formation de coagulation par précipitation. » En présence des altérations singulières des éléments figurés dont le purpura myéloïde est le siège et des symptômes dyspeptiques constants, on est contraint d'admettre l'existence d'une toxine intestinale à localisation sanguine spéciale, échappant jusqu'à présent à toute analyse et pourvue d'un double rôle : d'une part elle altère le sang circulant, mais surtout elle exerce son action sur les appareils de l'hématopoïèse dont l'éréthisme se traduit accessoirement par une leucocytose s'exerçant à la fois sur les cellules et de la série lymphogène et de la série myélogène, réaction si puissante qu'elle entraîne l'apparition dans les vaisseaux périphériques de myélocytes des diverses variétés. Avant tout, elle détermine la mise en liberté des hématies nucléées dont l'abondance est en rapport avec l'intensité du processus toxique. Cette réaction est donc bien nettement spécifique puisque aucune autre variété de purpura ne la présente. *L'apparition des globules rouges à noyau est la résultante de l'influence élective du poison sur les centres myéloïdes*. Peut-être enfin ont-ils, eux aussi, une action antitoxique que l'on démontrera plus tard. Quoi qu'il en soit, une fois disparue l'intoxication, l'essor des cellules rouges cesse; la régénération du sang épuisé se fait par les moyens ordinaires et la réapparition d'hématoblastes ayant repris leurs caractères légitimes est l'indice de la guérison prochaine. L'intégrité de ces derniers éléments sur lesquels

depuis si longtemps a insisté le professeur Hayem est donc ici capitale, puisqu'ils ont une influence primordiale sur les phénomènes de la coagulation et surtout sur la séparation du sérum. Là où ils manquent apparaît l'hématie nucléée, significative d'infection et de troubles de la crase sanguine. *La crise normoblastique qui traduit une réaction d'infection et par conséqnent de défense mérite d'être opposée à la crise hématoblastique qui signifie réaction d'immunité, symptôme absolu du retour à l'état normal.* En résumé, la réaction myéloïde est spécifique d'une toxine à localisation spéciale sur les centres myéloïdes de l'hématopoïèse.

Nous croyons donc à la légimité du type morbide que nous avons fait connaître dans nos deux mémoires successifs. Le purpura myéloïde existe et il est essentiellement remarquable par sa formule anatomo-sanguine que nous avons retrouvée à des différences insignifiantes près, et dont les caractères fondamentaux sont les suivants :

1° Absence de rétraction du caillot. — La transsudation ne se produit que dans les formes tout à fait atténuées ou au voisinage du retour à l'état normal.

2° Réaction myéloïde toujours constante, parfois intense. — En premier lieu réaction normoblastique de Dominici, accessoirement réaction myélocytaire surtout neutrophile, parfois éosinophile.

3° Modifications profondes des hématoblastes, diminués de nombre, augmentés de volume (Hayem), mais aussi profondément altérés dans leur structure intime (*perte plus ou moins absolue de leur altérabilité spontanée spécifique et de leur tendance à se grouper en amas, en dehors de certains liquides propres à leur numération*).

Ces caractères sont *constants* et de plus *persistants dans les formes chroniques*. La réaction normoblastique peut se retrouver encore après la guérison apparente.

A titre *accessoire* et *inconstant*, nous signalerons : 1° Une *leucocytose légère* de 10 à 25 000 éléments, parfois plus, avec accroissement possible du nombre des éosinophiles ordinaires et surtout des lymphocytes. Cette réaction lymphoïde

peut se retrouver dans les autres variétés de purpuras : elle a une finalité spéciale.

2° Présence *fréquente* mais non nécessaire dans le sang pur d'un réticulum appartenant soit à la variété n° 2 d'Hayem (à grosses fibrilles écartées) qui reste parfois incomplet, soit à la variété n° 3 (à petites fibrilles rapprochées).

3° Opposition entre N (nombre de globules rouges), pouvant être très élevée, et la valeur de G (valeur globulaire) plus ou moins forte, indice d'une anémie plus ou moins intense.

Les réflexions dont nous avons accompagné cette formule nous paraissent toujours légitimes.

Nous croyons donc que la moelle osseuse joue un rôle capital dans la production du purpura protopathique, et nous pensons que les altérations pathologiques de cet organe sont celles qui, jusqu'à présent, paraissent avoir les rapports les plus étroits avec les toxémies hémorragipares, et c'est à ce titre que nous estimons que le purpura myéloïde est appelé à prendre place à côté des leucémies et de l'anémie pernicieuse progressive protopathique, que nous nous obstinons à croire elle aussi spécifique, contrairement aux assertions de quelques auteurs autorisés [1].

II. — LES ÉRYTHÈMES INFECTIEUX HÉMORRAGIQUES A FORME PURPURIQUE (PURPURAS HÉMORRAGIQUES FAUX OU SECONDAIRES)

Dans notre premier travail, nous avons montré qu'il existait un certain nombre de maladies infectieuses pouvant revêtir le masque du purpura myéloïde et s'en distinguant d'une façon générale par les caractères suivants : *éruptions purpuriques plus ou moins étendues, accidents hémorragiques insignifiants.* Nous leur avons donné le nom de *faux purpuras hémorragiques*, parce que, dans notre pensée, il faut réserver le nom de *purpura hémorragique vrai* à la seule variété myéloïde. De ce groupe disparate il convient cependant de distraire une forme spéciale pouvant revêtir

1. HAYEM et BENSAUDE, Sur un cas de leucémie aiguë à forme hémorragique avec non-rétractilité du caillot sanguin. (*Soc. méd. des hop.*, 13 fév. 1903.)

absolument les allures du purpura myéloïde, à tel point que seul l'examen du sang permet de distinguer l'un de l'autre. Elle est connue depuis longtemps et nombre d'auteurs en ont rapporté des exemples qu'ils ont catalogués dans la maladie de Werlhoff. Ils peuvent évoluer à l'état aigu, mais souvent ils se prolongent pendant de longues années. C'est ainsi que Denys[1] en a publié deux cas ayant duré l'un 4 ans, l'autre 10 ans. Plus tard, M. Marfan[2] a repris l'étude de ce qu'il appelle la maladie de Werlhoff prolongée. Sous son inspiration son élève Nanu a rassemblé toutes les observations connues jusqu'à lui et propose de les réunir sous le nom de purpura chronique à grandes ecchymoses[3]. Cet auteur fait justement remarquer que le terme de maladie de Werlhoff ne convient nullement à des faits « qui constituent une variété clinique assez importante, suffisamment caractérisée, et dont l'individualisation s'impose, bien que jusqu'à présent on ne puisse faire que des suppositions sur l'étiologie et la pathogénie de l'affection ». Mais il confond naturellement dans la même classification toutes les variétés de purpuras chroniques, hémorragipares : c'est ainsi qu'il joint à ses observations le premier cas de purpura myéloïde chronique que nous ayons fait connaître en 1899[4].

Notre mémoire de 1903 renferme des faits analogues à ceux de M. Nanu. Mais il importe de savoir qu'une pareille affection peut évoluer rapidement rappelant les formes aiguës du purpura myéloïde, de même que le purpura chronique à grandes ecchymoses en simule la forme prolongée. Trois sur quatre des observations suivantes appartiennent à cette variété.

Observation I. — *Exanthème purpurique à manifestations hémorragiques simulant le purpura myéloïde chez une enfant de 10 ans.*

Jeanne-Adolphine, H..., âgée de 10 ans, est la deuxième de trois enfants assez chétifs tous les trois. La mère serait morte à 31 ans; elle

1. *La Cellule*, 1887-1889.
2. *Médecine moderne*, 1895.
3. Nanu, *Thèse* de Paris, 1900.
4. Obs. VIII de la *Thèse* de Nanu.

toussait. Le père, âgé de 36 ans, est bien portant; il n'y a pas d'accidents hémophiliques dans la famille.

Elle-même, est venue au monde dans de bonnes conditions, a été élevée au sein jusqu'à 6 mois, puis au biberon jusqu'à 13 à 14 mois. Elle n'a jamais eu que des accidents de scrofule aux yeux et aux oreilles; depuis 2 ans, elle présente des glandes cervicales.

En mars 1901, elle eut une première atteinte de purpura caractérisée par de petites taches analogues à des piqûres de puces et des marbrures; elle aurait vomi du sang d'un rouge pâle « devenant jaune par le temps et difficile à enlever sur le linge », les oreilles et le nez ont saigné, elle aurait eu du sang dans les selles et des filets de sang dans les crachats. La durée de ces accidents aurait été de 3 mois. Depuis 6 mois, la belle-mère a remarqué que régulièrement tous les deux mois, l'enfant avait quelques taches de sang sur la chemise; la mère aurait été réglée à 10 ans.

Le début de la dernière crise se produisit dans la nuit du 21 au 22 novembre 1902 par des taches purpuriques et des ecchymoses; dans la nuit du 26 au 27 novembre 1902, elle eut des vomissements d'un sang noir. Elle n'a pas saigné du nez, mais de la bouche, et un peu de l'oreille droite. Il n'y a pas eu de sang dans les selles. L'enfant est devenue plus pâle. Il n'y a jamais eu d'enflures des jambes, elle n'était pas constipée. L'enfant très émotive saigne du nez à la moindre émotion d'ordinaire, à l'occasion d'une observation, par exemple. Elle n'a pas tendance aux ecchymoses spontanées; elle ne se plaint pas de douleurs dans les membres, mais dans le ventre tous les matins.

État actuel. — *3 décembre 1902.* Enfant palotte, présentant de la blépharite scrofuleuse. La langue et les lèvres auraient été récemment le siège de bouffissures noires émettant du sang noir. Aujourd'hui, la langue est bonne, les gencives saines, les dents convenables; elle a de gros ganglions rétro-cervicaux et sus-hyoïdiens.

Elle présente sur tout le corps une éruption généralisée de petites taches rouges à divers degrés de développement On constate une ecchymose de la longueur du pouce en voie de disparition sur la cuisse gauche et une autre plus large (marbrure allongée) au-dessus de l'épine iliaque antéro-supérieure du même côté; d'autres du même ordre existent à la jambe droite. Les chevilles ne sont pas enflées, pas de douleurs dans les os, pas de prurigo. La langue est bonne, l'appétit est médiocre, le sujet ne vomit pas, ne se plaint pas de l'estomac, a deux selles moulées par jour. L'estomac clapote nettement, il n'y a pas de foie, pas de rate, le ventre n'est pas ballonné. Les poumons sont sains, il n'y a pas d'adénopathie trachéo-bronchique, on constate du thrill et un souffle continu dans les vaisseaux du cou, et des souffles extracardiaques à la base du cœur. En dehors des régions précitées, les régions ganglionnaires sont indemnes. L'enfant n'est pas oppressée, elle peut courir et jouer facilement. L'examen du sang a déterminé

une légère épistaxis, la piqûre n'a pas saigné d'une façon exagérée et s'est bien fermée.

6 janvier 1903. Même état, petit piqueté purpurique sur tout le corps. La belle-mère raconte que pendant la maladie (tub. pulmonaire) de la mère, l'enfant a manqué de soins et d'hygiène, vivant presque exclusivement de pommes de terre, le père marin était absent. Depuis le début de la dernière crise, la situation est restée identique, l'enfant présentant un léger piqueté purpurique généralisé au tronc. Elle est encore pâle. On n'a pu faire de numération, la pipette s'étant trouvée bouchée par un petit caillot.

14 février 1903. Nouvelle poussée depuis la veille au matin. Ces poussées sont précédées de douleurs dans le ventre qui persistent 8 jours avant l'apparition du purpura. L'enfant compare ces douleurs à des coliques sans diarrhée. Il y a eu des épistaxis légères, mais seulement lorsque l'enfant se mouche. Elle a rendu par la bouche un peu de sang noir, mais en quantité médiocre. On constate actuellement une poussée de petites taches purpuriques d'un rouge sombre sur tout le corps et, au niveau des tibias, 2 ou 3 ecchymoses sombres spontanément survenues; il existe une petite ecchymose à la face interne de la joue droite. Le foie ni la rate ne sont accessibles à la palpation. On constate toujours les mêmes signes dans les appareils. Le sommeil est troublé et agité. Les urines claires ne renferment ni sucre ni albumine. L'affection a persisté encore 5 à 6 semaines dans les mêmes proportions; depuis lors, l'enfant n'a plus présenté de poussées purpuriques (septembre 1904).

EXAMEN DU SANG

A) *Numérations (par millimètre cube de sang).*

	N	R	G	B	H	Rn
1° *3 décembre 1902* .	4247000	2955075	0,69	15500	120900	0
2° *14 février 1903*. .	6510000	3693845	0,56	10230	170500	0

B) *Sang pur dans la cellule à rigole.*

1° *3 décembre 1902.* Hématies bien colorées en piles et en îlots assez épais, pas de pseudo-parasites. Nombre de globules blancs assez considérable. On ne voit que peu d'hématoblastes. Après 1/4 d'heure, apparition d'un réticulum à grosses fibrilles écartées (n° 2).

2° *6 janvier 1903.* Hématies bien colorées en îlots et en piles épaisses avec des lacs plasmatiques, dans lesquels on trouve des globules blancs assez abondants et un grand nombre d'hématoblastes. Pas de réticulum.

3° *14 février 1903.* Même aspect des hématies, toujours bon nombre de globules blancs et peu d'hématoblastes. Rapidement, on voit se former un réticulum appartenant au type n° 2. Pas de pseudo-parasites.

C) *Examen de la coagulation.*

1° *3 décembre 1902.* Sang rouge, s'écoule rapidement, plus coagulable à mesure que l'éprouvette finit de se remplir. Coagulation retardée, 12 minutes. Caillot rouge sombre. Pas de séparation. Le caillot conserve encore une certaine élasticité le 11 décembre.

2° *6 janvier 1903.* Sang rouge. Prise en 5 minutes; coagulation en 8 minutes; caillot rouge. Pas de séparation après 24 heures.

3° *14 février 1903.* Sang rouge, prise en 5 minutes. Coagulation en 8 minutes. Caillot rouge sombre. Pas de séparation.

D) *Numération des leucocytes sur lames colorées.*

1er Examen. *3 décembre 1902*, sur 1 000.

Polynucléaires neutrophiles	53,00 p. 100
— éosinophiles	5,0 —
Lymphocytes	28,1 —
Mononucléaires clairs	10,6 —
Mastzellen	0,8 —
Formes de transition	1,3 —
Myélocytes neutrophiles	0,9 —
— éosinophiles	0,3 —

2e Examen. *6 janvier 1903*, sur 500.

Polynucléaires neutrophiles	60,20 p. 100
— éosinophiles	8,0 —
Lymphocytes	18,40 —
Mononucléaires clairs	11,80 —
Mastzellen	0,40 —
Formes de transition	0,60 —
Myélocytes neutrophiles	0,40 —
— éosinophiles	0,20 —

3e Examen. *14 février 1903*, sur 500.

Polynucléaires neutrophiles	62,0 p. 100
— éosinophiles	1,4 —
Lymphocytes	27,4 —
Mononucléaires clairs	7,2 —
Mastzellen	0,6 —
Formes de transition	0,2 —
Myélocytes neutrophiles	0,6 —

E) *Examen du sang sec coloré sur lames.*

Fixations. Procédé Dominici-Lenoble, acide osmique à 1/50; acide chronique à 1/100.

Colorations. Triacide, Unna, Éosin-méthylen-blau. Éosine toluidine. Éosine hématéine acide.

1° *3 décembre 1903. Hématies* bien colorées, de calibre partout

égal, pas de poïkilocytose. Pas de globules rouges à noyau. *Leucocytes*. Nombre considérable de lymphocytes et exagération dans le nombre des mononucléaires clairs. Les polynucléaires ont des grains serrés formant parfois une couronne à la périphérie. Il existe un grand nombre d'éosinophiles et un assez grand nombre de formes de transition auxquelles se mélangent d'incontestables myélocytes surtout neutrophiles.

2° *6 janvier 1903*. Même aspect que sur la préparation précédente, avec diminution dans le nombre des myélocytes.

3° *14 février 1903*. Les préparations ont sensiblement les mêmes caractères que les précédentes, mais il y a très peu d'éosinophiles et une très faible proportion de myélocytes neutrophiles.

Obs. II. — *Exanthème purpurique avec phénomènes hémorragiques simulant le purpura myéloïde.*

Le nommé Get, Théodore, âgé de 19 ans, soldat à Port-Louis, se présente à la consultation de l'hôpital civil de Brest le 4 août 1903. Le sujet fait son service militaire depuis le mois de mars 1903. Il est bien nourri, n'a jamais eu de misères physiologiques, était heureux d'être au régiment, il n'a jamais souffert de la faim. N'a pas eu de fatigues exagérées. Vers le milieu du mois de mai, il a commencé à ressentir une certaine fatigue accompagnée de vertiges. Vers le milieu du mois de juin 1903, il a commencé à perdre du sang par les gencives. Enfin il y a une quinzaine de jours, il a présenté des taches sur tout le corps. Il n'a jamais eu d'autres hémorragies, en particulier, il n'a pas saigné du nez; il n'a eu ni hémoptysies, ni hématuries, etc. On ne trouve rien de pathologique dans ses antécédents héréditaires. Il a un frère au service militaire, cinq sœurs bien portantes, ses parents sont bien portants. Pas d'accidents hémorragiques dans sa famille.

C'est un garçon fort et vigoureux, mais pâle et décoloré présentant un piqueté purpurique discret sur les bras et sur la poitrine. Les gencives sont saignantes, les muqueuses décolorées, le face bouffie. Il présente un œdème peu marqué sur les membres inférieurs avec des douleurs dans les jambes qui existent surtout dans la station debout. Il n'y a rien d'anormal à l'examen des divers appareils, les poumons sont sains. Souffles extra-cardiaques au cœur à tous les orifices, accompagnés d'un gros thrill avec souffle continu dans les vaisseaux du cou. L'abdomen n'est pas ballonné, le foie et la rate ne sont pas accessibles à la palpation, mais il existe un fort clapotement gastro-intestinal. Les régions ganglionnaires sont indemnes. Les réflexes patellaires sont légèrement exagérés. Le sujet se plaint d'un état vertigineux de la tête constant. Il n'a jamais eu de tendance à se faire spontanément des ecchymoses. Les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

On ordonna du chlorure de calcium, 4 grammes. Le sujet retourna à Lorient et ne fut plus revu.

Examen du sang

A) *Numération (par millimètre cube de sang).*

	N	R	G	B	H	Rn
5 août 1903. . .	1395000	985025	0,63	12400	145700	0

Le plus grand nombre des hématoblastes sont petits et très mobiles. Il en existe un petit nombre volumineux.

B) *Sang pur dans la cellule à rigole.*

5 août 1903. Hématies pâles en toutes petites piles de 10 éléments au maximun, le plus souvent isolées ou réunies par deux. Entre elles se trouvent des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve un nombre assez peu abondant de globules blancs, des hématoblastes en nombre restreint et de rares pseudo-parasites de la première variété rapidement immobilisés. Rapidement, formation d'un réticulum n° 3, qui d'abord incomplet envahit toute la préparation.

C) *Examen de la coagulation.*

5 août 1903. Le sang très pâle s'écoule facilement en 3 minutes. La coagulation ne se produit qu'après 10 minutes. Le coagulum a l'aspect d'une gelée rose clair. Pas de séparation.

D) *Numération des leucocytes sur lames colorées.*

5 août 1903, sur 800.

Polynucléaires neutrophiles	38,00 p. 100
— éosinophiles	2,25 —
Lymphocytes	54,25 —
Mononucléaires clairs	3,575 —
Mastzellen	0,125 —
Formes de transition	0,125 —
Myélocytes	0,0 —

E) *Examen du sang sec coloré sur lames.*

Fixation. — Procédé Dominici-Lenoble, acide osmique à 1/50.

Coloration. — Triacide, Éosine toluidine. Unna. Éosin-méthylen-blau.

5 août 1903. Hématies assez régulières, avec quelques poïkilocytes, très peu de globules géants. Il n'y a pas de globules rouges à noyau.

Leucocytes. Nombre considérable de lymphocytes appartenant surtout à la variété à petit noyau foncé bordé d'un protoplasma coloré, d'autres, plus volumineux, ont un noyau plus pâle. Très petite proportion de mono clairs à noyau pâle. Diminution considérable du nombre de polyneutro dont les grains sont en général très serrés. Nombre d'éosinophiles plus considérable que normalement. Pas de myélocytes, mais quelques rares termes de passage à noyau contourné.

Obs. III. — *Exanthème purpurique avec manifestations hémorragiques simulant le purpura myéloïde (forme rhumatoïde).*

Le nommé Let, Alain, âgé de 27 ans, menuisier, n'a jamais eu de maladies. Son père est mort à 52 ans, sa mère à 63 ans, il a eu 2 sœurs qui sont mortes toutes jeunes. Il n'y a jamais eu d'accidents hémorragiques dans la famille.

A la fin de février 1903, le sujet présenta des accidents d'intoxication déterminés par des viandes avariées, sentant mauvais, qu'il mangeait à sa pension. Sans avoir jamais eu de misères physiologiques, le malade, à la suite d'ennuis moraux, se sentait fatigué depuis environ deux mois. La maladie s'est d'abord manifesté par des élevures blanches qui ne s'accompagnaient pas de démangeaisons en même temps que les jambes s'enflaient légèrement le soir. Il n'y a pas eu d'hémorragie à ce moment. Pourtant le sujet a de faciles épistaxies qui reviendraient tous les ans au printemps. Au début apparurent dans les jambes des taches pourprées de la largeur d'une pièce de cinq francs. Elles s'accompagnaient de douleurs revenant le soir, en même temps que les coudes et les genoux devenaient très douloureux, enflaient légèrement sans cependant devenir rouges. Le malade fut hospitalisé pendant 11 jours, on lui donna du salicylate de soude. Huit jours après sa sortie de l'hôpital les jambes enflèrent de nouveau et des taches purpuriques y apparurent. Les genoux était gonflés. Entré à l'hôpital de nouveau le 7 avril, l'éruption diminua rapidement sous l'influence du repos. Mais le 16 avril au soir, le sujet fut pris de coliques avec diarrhée accompagnée de sang d'abord rouge puis noir. Dans les premiers jours le sujet avait de 7 à 8 selles dans les 24 heures. Mais le mardi 21 avril les selles sanglantes s'exagérèrent à profusion, le malade avait des épreintes fort douloureuses. L'hémorragie prit fin le 22 avril. Le sujet évalue à une centaine le nombre de selles sanglantes mais peu abondantes qu'il eut du 21 au 22 avril.

État au 23 avril. Malade pâle sans être décoloré, de figure assez maigre. Ne présente plus d'œdème des jambes ni d'éruption purpurique aux membres inférieurs. On ne constate comme manifestation cutanée que quelques taches dont la largueur varie d'une piqûre de puce à une pièce de un franc, rouge ou violette; au membre supérieur gauche on en trouve quelques autres en voie de disparition. Il n'y a pas de piqueté sur la muqueuse buccale. La langue est légèrement blanche. Il n'y a pas de fièvre.

L'abdomen est plat. On ne sent pas le foie ni la rate. On trouve quelques ganglions dans les aines. L'aine droite présente une cicatrice blanche d'une adénite ouverte, il y a 10 à 11 ans. Le sujet n'a ni épistaxis, ni hémoptysie. Sa dentition est mauvaise, mais les gencives ne sont pas fongueuses. Les muqueuses sont suffisamment colorées, les masses musculaires sont assez fortes, il n'y a pas de douleurs osseuses.

Les poumons et le cœur sont sains, il n'y a pas de thrill dans les vaisseaux du cou. Le pouls est à 80, il est calme; les testicules sont sains, il n'y a pas d'hémorroïdes, et l'on ne constate rien d'anormal au toucher rectal. Les urines claires ne renferment ni sucre ni albumine. Les réflexes patellaires sont légèrement excités, il n'y a pas de trépidation épileptoïde, pas de signe de Babinski.

A partir du 24 avril, tout rentre dans l'ordre; le sujet a de l'appétit, mange et dort bien. On constate, lorsque le sujet se lève, que les jambes enflent légèrement et présentent quelques taches purpuriques vite disparues. Le sujet quitta l'hôpital dans les premiers jours de mai, encore pâle, mais ne saignant plus.

EXAMEN DU SANG

A) *Numération (par millimètre cube de sang).*

	N	R	G	B	H	Rn
23 avril 1903. .	5301000	2955075	0,56	12090	279000	0

B) *Sang pur dans la cellule à rigole.*

23 avril 1903. Hématies en piles épaisses et en amas bien colorés interceptant des lacs et des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve une quantité considérable de globules blancs et un très grand nombre d'hématoblastes. Pas de pseudo-parasites. Pas de réticulum.

C) *Étude de la coagulation.*

1° *19 avril 1903.* Le sang s'écoule difficilement. 1/3 d'éprouvette a été pris. Prise et coagulation 20 minutes, celle-ci effectuée en même temps que la prise. Le caillot est rouge foncé. Après 24 heures, on ne trouve qu'une séparation incomplète caractérisée par la présence d'environ 8 à 10 gouttes d'un sérum clair au-dessus et sur les parties latérales du caillot. Il se charge d'hémoglobine après 48 heures. Cette quantité est insuffisante pour un examen.

2° *22 avril 1903. Immédiatement après les grandes hémorragies intestinales.* Sang d'un écoulement assez difficile. 2/3 d'éprouvette sont pris en 5 minutes. Coagulation en 7 minutes. Caillot rouge sombre. Au bout d'une heure et demie, une seule goutte de sérum a séparé. Elle se résorbe et le lendemain le caillot est compact. Le caillot reste relativement peu friable jusqu'au 27 avril (éprouvette bouchée).

D) *Numération des blancs sur lames colorées.*

1er EXAMEN. *15 avril 1903*, sur 800.

Polynucléaires neutrophiles	83,00 p. 100
— éosinophiles	1,50 —
Lymphocytes	6,62 —
Mononucléaires clairs	6,87 —

Mastzellen	0,12 p. 100
Formes de transition	0,75 —
Myélocytes neutrophiles	0,25 —

Pas de globules rouges à noyau.

2e Examen. *22 avril 1903*, sur 800.

Polynucléaires neutrophiles	78,37 p. 100
— éosinophiles	1,50 —
Lymphocytes	9,0 —
Mononucléaires clairs	11,0 —
Mastzellen	0,15 —
Myélocytes	0,0 —

Pas de globules rouges à noyau.

E) *Examen du sang sec coloré sur lames.*

Fixations. Procédé Dominici-Lenoble. Acide osmique à 1/50.

Colorations. Triacide, Unna. Éosine toluidine. Éosine méthylen-blau.

1° *15 avril 1903. Hématies* bien colorées sans poïkilocytose, *pas de globules rouges nucléés*, hématoblastes abondants, bien colorés au point d'application de la goutte. *Leucocytes.* Prédominance de polyneutro à grains très serrés avec quelques formes de transition et un très petit nombre de myélocytes (2 p. 800). Nombre des éosinophiles normal. Lymphocytes et mononucléaires un peu plus abondants que normalement. Mastzellen très rares.

2° *22 avril 1903. Hématies* bien colorées de volume égal avec des amas d'hématoblastes de distance en distance. *Pas de globules rouges à noyau. Leucocytes.* Les polynucléaires dominent avec un nombre assez grand d'éosinophiles. Pas de myélocytes, pas de formes de transition. Nombre assez considérable de mononucléaires clairs de toute taille et de lymphocytes à noyau très coloré, à protoplasma vaguement coloré en violet (variété d'Hayem).

Obs. IV. — *Purpura rhumatoïde avec épistaxis terminale très légère. Séparation incomplète du sérum.*

Jean Bey..., âgé de 7 ans, venu au monde dans de bonnes conditions, n'a jamais eu qu'une forte rougeole à l'âge de 18 mois. Il ressentait assez souvent des douleurs de ventre accompagnées de diarrhée, chaque crise durant environ 8 jours. Ayant habité dans une maison très humide, il eut de la diarrhée pendant 6 mois. Il n'a jamais eu de jaunisse. Le père boit, la mère est bien portante.

Rien de particulier n'a marqué le début des accidents actuels; il n'a eu ni hémoptysies, ni épistaxis. C'est par hasard que la mère s'aperçut que l'enfant portait des placards rouges dans les jambes; il se plaignait de douleurs dans les jambes. Ces accidents remontent à une date relativement récente (15 jours). En même temps, ces placards

rouges s'accompagnaient de gonflement des jambes, surtout marqués au niveau des genoux et des chevilles.

État au 20 janvier 1904. Enfant fort, légèrement pâle, présentant sur les jambes des placards ecchymotiques en voie de disparition. Il existe quelques taches purpuriques en évolution sur les bras. On constate quelques petits ganglions roulant sous le doigt dans les lieux d'élection. L'abdomen est souple, on ne sent ni le foie, ni la rate. Il n'y a pas eu de diarrhée depuis le début des accidents. Appareils sains.

25 janvier 1904. L'enfant est resté hier debout une partie de la journée. Aujourd'hui ont apparu, sous l'influence de la fatigue, des placards violacés symétriques aux bras et aux jambes, mélangés d'une petite quantité de taches purpuriques. Il n'y en a pas sur le tronc. On constate un léger œdème des membres inférieurs. Pas d'altérations osseuses, ni articulaires; cependant 4 mois avant le début des accidents actuels, l'enfant aurait présenté une légère boiterie des deux jambes, survenue sans raison et ayant duré 3 à 4 jours. Actuellement, les articulations du coude et du genou sont douloureuses sans modifications extérieures. Les muqueuses sont indemnes. Les appareils sont tous sains. Les selles sont journalières, les urines normales ne renferment ni sucre ni albumine. L'état général est très satisfaisant. Le ventre est un peu dur, mais on ne sent ni le foie ni la rate.

29 janvier 1904. Dans la journée d'hier, l'enfant fut pris sans raison apparente d'une très légère épistaxis; à peine 8 à 10 gouttes de sang. L'enfant se plaignait d'avoir mal à la tête. Cette épistaxis ne s'est pas répétée, mais ce matin deux petits caillots sont sortis des narines. Actuellement, l'enfant est bien coloré, les taches ecchymotiques ont disparu. Le sujet ne se plaint plus que d'une constipation légère.

EXAMEN DU SANG

A) *Numération (par millimètre cube de sang).*

	N	R	G	B	H	Rn
29 janvier 1904.	4464000	2955075	0,66	9920	192820	0

Le plus grand nombre des hématoblastes sont petits et très mobiles. Exceptionnellement, ils sont volumineux.

B) *Sang pur dans la cellule à rigole.*

1° *25 janvier 1904*. Hématies en piles épaisses et en îlots normaux bien colorés. Pas de pseudo-parasites, pas d'irrégularités globulaires. Dans les mers plasmatiques, on trouve des hématoblastes en grand nombre et un nombre de leucocytes supérieur à la normale. Pas de réticulum même après une attente de 1/4 d'heure.

2° *29 janvier 1904*. Sang en îlots épais et en piles suffisamment longues, bien colorés, interceptant des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve des hématoblastes en grand nombre et un assez

grand nombre de leucocytes. Pas de pseudo-parasites. Pas de réticulum.

C) *Examen de la coagulation.*

1° *25 janvier 1904.* Sang très rouge. En 7 minutes les 3/4 d'une éprouvette sont remplis. La coagulation se produit en 10 minutes. Au bout de 15 minutes, début de la séparation par la partie supérieure du caillot. Très rapidement ce sérum augmente et arrive à représenter la moitié du contenu de l'éprouvette. Ce sérum est clair.

2° *29 janvier 1904.* Sang très rouge, s'écoule assez facilement. En 8 minutes, 3/4 d'éprouvette sont pris. Coagulation en 10 minutes. Caillot rouge. *La séparation ne commence qu'au bout d'une heure* par la partie supéro-latérale. Peu à peu, le sérum s'accumule de haut en bas. Après 8 heures, elle a augmenté légèrement, mais elle reste incomplète, ne comprenant que le 1/3 supérieur de la masse totale. Elle persiste ainsi. *Sérum.* Quantité : 1/4 de centimètre cube. Réaction : alcaline. Pas de réaction de Gmelin. Double raie d'oxyhémoglobine par le mélange d'une certaine quantité de sang par l'aspiration. *Caillot* : rose, il est légèrement diffluent après 2 jours.

D) *Numération des leucocytes colorés sur lames.*

1er Examen. *15 janvier 1904,* sur 800.

Polynucléaires neutrophiles	65,00 p. 100
— éosinophiles	5,25 —
Lymphocytes	10,25 —
Mononucléaires clairs	19,12 —
Mastzellen	0,12 —
Formes de transition	0,26 —

2e Examen. *29 janvier 1901,* sur 800.

Polynucléaires neutrophiles	54,62 p. 100
— éosinophiles	4,25 —
Lymphocytes	14,25 —
Mononucléaires clairs	26,50 —
Mastzellen	0,50 —
Formes de transition	0,37 —

E) *Examen du sang sec coloré sur lames.*

Fixations. Procédé Dominici-Lenoble. — Acide osmique à 1/50.

Colorations. Triacide, Unna, Eosin, Méthylen-blau.

1° *25 janvier 1904.* *Hématies* de calibre normal avec très peu de variations de volume. Très peu d'hématoblastes. Pas de globules rouges à noyau. Polychromatophilie légère.

Leucocytes. Polyneutro en nombre égal à la normale. Exagération du nombre des éosinophiles. Grand nombre de mononucléaires clairs et de lymphocytes, le plus grand de ces derniers appartient à la variété

intermédiaire entre le lymphocyte à noyau coloré et le grand mono nucléaire à noyau pâle. Il n'existe qu'un très petit nombre de mastzellen. Pas de myélocytes, mais il existe quelques formes de transition d'Ehrlich.

2° *29 janvier 1904*. La préparation a sensiblement le même aspect que la précédente.

Ainsi donc de ces trois premiers malades, l'un revêt la forme du purpura chronique à grandes ecchymoses (obs. I); les deux autres affectent les allures du purpura myéloïde aigu (obs. II, III). Cependant, ils présentent quelques nuances cliniques qui méritent d'attirer l'attention. En général, de pareils malades se plaignent de douleurs dans les jambes, tandis que les sujets atteints de purpura myéloïde localisent leurs douleurs lorsqu'elles existent aux épiphyses osseuses de préférence. Leurs jambes sont en général enflées, ce que l'on ne trouve pas d'ordinaire dans le purpura myéloïde. Les hémorragies peuvent être très abondantes, au point de décolorer la peau et les muqueuses et de déterminer une anémie profonde (obs. II). Le fait est exceptionnel, car le plus ordinairement, si les hémorragies sont fréquentes, elles sont peu profuses : aussi, trouve-t-on le milieu sanguin relativement peu modifié. Le sujet de l'observation III évalue à une centaine le nombre des selles sanglantes qu'il aurait eues du 21 au 22 avril, et cependant, la numération faite le 23 avril donne N = 5 301 000, valant 0,56 avec 279 000 H. En général, la coagulation se fait dans le temps normal, mais on ne retrouve plus ici l'irrétractilité absolue du caillot, et l'on peut assister en pleine période hémorragique à une séparation complète du sérum (obs. III).

L'étude du sang pur confirme ces données. Mais c'est sur les lames colorées que le contraste s'affirme. Ici plus de poïkilocytose, présence d'hématoblastes en général abondants, absence absolue de globules rouges à noyau. Les leucocytes de la série myélogène sont en général normaux, bien que le nombre des éosinophiles puisse être exagéré. Il est rare de trouver des myélocytes et encore, comme nous le faisions remarquer naguère, ils appartiennent de préférence aux formes de transition. Du reste, on admet actuellement

en hématologie qu'une leucocytose assez forte est susceptible, dans de certaines conditions, d'entraîner dans le sang l'apparition de rares formes anormales. Les cellules de la série lymphogène semblent au contraire en éréthisme : c'est ainsi que, dans l'observation II, nous avons compté 54,25 p. 100 de leucocytes, un grand nombre de ces éléments appartenant à la variété colorée décrite par le professeur Hayem.

Tous ces caractères ne sont nullement significatifs. Ils ont, d'autre part, le tort de pouvoir se rencontrer dans un grand nombre d'affections offrant le masque du purpura, mais essentiellement variables par leurs manifestations cliniques, comme nous en avons rapporté autrefois des exemples. Les ecchymoses en pareil cas peuvent être prédominantes, sans que cependant on doive attacher à leur présence une signification séméiologique de premier ordre, car elles peuvent masquer et reléguer au second plan des symptômes plus discrets, mais plus importants au point de vue pathogénique. C'est ce que montrent nos observations III et IV et le fait absolument remarquable observé par Gordon [1]. Il s'agissait d'un jeune homme de 14 ans, de constitution nerveuse et très sensible qui présenta des douleurs à toutes les grandes articulations accompagnées d'une éruption purpurique généralisée. Il fut bientôt pris de coliques et d'hémorragies intestinales ayant entraîné la perte d'environ 300 grammes de sang. Au purpura fit place une éruption urticarienne, tandis que les jointures continuaient à être le siège d'un état inflammatoire. Après une quinzaine de jours, le tableau clinique changea d'une façon indescriptible, non seulement tous les jours, mais d'heure en heure. En particulier, les érythèmes prenaient des caractères différents si marqués, qu'ils rappelaient tour à tour toutes les maladies de la peau. On constatait en même temps la présence d'œdèmes mobiles et fugaces, auxquels succédaient des douleurs abdominales accompagnées de vomissements. Un peu plus tard, la fièvre atteignit jusqu'à 39°, tandis que le pouls montait à 120-130, enfin apparut un souffle mitral systolique.

1. A rare form of Purpura, by H. Laing Gordon. (*The Lancet*, feb. 14, 1903, p. 443.)

Fait remarquable, lorsqu'on attirait l'attention du sujet sur une partie du corps, ventre ou poitrine, on y voyait apparaître une rougeur érythémateuse. L'affection se prolongea ainsi 90 jours, puis tout rentrait dans l'ordre, lorsqu'apparut une chorée légère qui persista plusieurs mois. « Pendant la maladie, l'examen du sang ne donnait pas de résultat. L'urine montrait que les reins étaient normaux, mais la quantité en était fortement diminuée (560 grammes). » L'auteur conclut très justement que la classification d'un pareil cas est difficile, qu'il tient à la fois du purpura de Hénoch et du *purpura rhematisma*, avec encore autre chose puisque le poison causal avait une action assez forte sur le système nerveux. Une pareille observation montre surtout combien l'on doit être réservé, lorsqu'il s'agit de classer dans un groupe aussi vague que celui des purpuras toutes les infections qui peuvent se manifester par des érythèmes avec ou sans accidents hémorragiques.

Il est bien certain cependant que le purpura myéloïde se double, pour ainsi dire, d'une affection voisine de cette maladie et par ses allures cliniques et par sa cause intrinsèque. C'est encore là une maladie du sang, mais bien différente de la précédente, en ce que sa toxine ne semble guère modifier que le milieu sanguin. En outre, de pareilles altérations sont bien légères, car, à en juger par la lecture des observations de Denys, de Marfan, de Nanu et des nôtres, on arrive à cette conclusion déjà formulée par nous-même : « *Qu'elles donnent l'impression d'une affection sanguine à poussées constantes, constamment jugulées par le puissant effort auquel peut suffire un milieu sanguin très résistant.* » Il paraît bien, en effet, que l'infection frappe avant tout les hématoblastes, soit qu'elle les détruise par précipitation grumeleuse, soit encore qu'elle les modifie de telle sorte que ces éléments profondément altérés dans leur essence aient perdu la plupart de leurs propriétés naturelles, surtout celles qui régissent la coagulation normale. C'est également l'opinion à laquelle se range M. Nanu, qui pense « à une auto-intoxication d'origine gastro-intestinale frappant le sang. Les hémorragies sont dues à la précipitation des hémato-

blastes, capable de déterminer l'oblitération des capillaires et consécutivement leur rupture. Les hématies dont l'altérabilité paraît augmentée doivent contribuer aussi pour une large part à la formation de ces embolies. » Mais là semble s'arrêter l'action de ce poison ; là aussi s'arrête toute comparaison avec le purpura myéloïde. Il ne s'agit plus, en effet, ici d'une action élective sur les appareils hématopoïétiques, puisqu'aucun observateur n'a jamais signalé sur les préparations colorées la présence de globules rouges nucléés. Se produirait-il en pareil cas une réaction larvée de ces organes, restant tout entière confinée dans les centres myéloïdes, comme Dominici l'a signalé ailleurs ? Le fait est possible, mais nullement démontré. Dans tous les cas, l'absence de la réaction myéloïde caractéristique distingue formellement ce syndrome du purpura myéloïde. Ces deux ordres de faits sont absolument dissemblables et ne peuvent être regardés comme représentant les degrés divers d'un même processus infectieux : ils peuvent avoir des points de ressemblance, ils n'ont aucun point de contact.

Il semble donc bien que le purpura myéloïde se comporte comme les grandes maladies des organes sanguiformateurs. A côté des leucémies existent des états analogues improprement dénommés pseudo-leucémies. A côté de la maladie de Biermer se rencontrent des anémies pernicieuses secondaires. En réalité, il n'existe pas plus de pseudo-leucémies que de pseudo-anémies pernicieuses. Comme déjà l'ont fait remarquer MM. Weil et Clerc, « il n'y a pas de pseudo-maladies », mais des états morbides présentant avec les grandes affections précédentes une ressemblance plus ou moins grande, sans qu'elles puissent jamais être confondues avec elles.

Il en est de même pour le purpura myéloïde. Le purpura chronique à grands ecchymoses est un état voisin de cette affection par quelques-uns de ses symptômes. Mais il en diffère absolument par son anatomie pathologique représentée par les altérations du milieu sanguin.

En pareil cas, la formule sanguine n'a rien de spécifique. Ses caractères n'ont rien d'absolu, ils sont essentiellement

variables et l'on peut les résumer dans le tableau suivant :

1° La *transsudation est abolie* dans les formes à grandes ecchymoses. Elle est normale ou atténuée dans les autres variétés ;

2° La *réaction myélocytaire est fréquente*, mais elle n'a pas la *constance* que nous lui avions trouvée dans nos premiers examens. Du reste, si les cellules observées alors peuvent à la rigueur être rigoureusement identiques aux éléments de la série blanche des centres myéloïdes, elles sont le plus souvent représentées par une variété spéciale d'éléments figurés formant un terme de passage entre les myélocytes à noyau arrondi et les polynucléaires du sang normal. Ce sont vraisemblablement des éléments néoformés prématurément déversés dans la circulation ;

3° Les *hématoblastes* peuvent être diminués de nombre. Ils sont cependant suffisants pour assurer rapidement le retour à la normale ;

4° La *leucocytose* paraît en général moins intense que dans le purpura myéloïde. Elle peut intéresser surtout les lymphocytes dont le nombre est alors très supérieur au chiffre ordinaire ;

5° L'*anémie* est en général légère. Elle peut cependant atteindre des proportions élevées. La valeur globulaire est toujours diminuée.

Tous ces caractères dépendent essentiellement de l'intensité du processus toxique qui frappe exclusivement le milieu sanguin.

Ce sont là, aux myélocytes près, les conclusions déjà formulées par M. Nanu. Ces caractères subissent du reste des modifications nombreuses dans les autres formes de faux purpuras hémorragiques, comme il résulte de nos recherches antérieures.

III. — LA MALADIE DE BARLOW

Dans cette affection, en général bénigne, observée chez les nourrissons dyspeptiques et dont la pathogénie a donné lieu à de nombreuses controverses, il existe des symptômes cliniques et hématologiques qui la rapprochent singulière-

ment du purpura myéloïde. Nous avons insisté sur ces analogies dans deux observations qui ont fait, au début de l'année 1904, le sujet de communications aux *Sociétés de Biologie et Anatomique*, et l'objet d'un mémoire paru dans la *Pédiatrie pratique*. M. le professeur Ausset (de Lille), dans son rapport au Congrès de Rouen [1], a bien voulu exposer toutes nos conclusions, qu'il adopte dans une certaine mesure. Notre manière de voir a soulevé de nombreuses objections et la plupart des argumentateurs ont refusé à la maladie de Barlow tout rapport avec le purpura. Une pareille critique n'a qu'une valeur médiocre, si l'on veut bien considérer qu'à l'heure actuelle le terme isolé de purpura manque absolument de précision scientifique. Nous n'avons pu jusqu'à présent contrôler nos premières recherches. Mais nous sommes autorisé, jusqu'à plus ample informé, à considérer le syndrome décrit par Barlow comme la maladie qui se rapproche le plus du purpura myéloïde par ses allures cliniques, par ses lésions sanguines et sa pathogénie. Nous ne pouvons certainement conclure à l'identité absolue de ces deux affections : une pareille affirmation serait prématurée. Mais il est bien certain que le scorbut infantile doit certainement être regardé comme appartenant au groupe des toxémies hémorragipares, auxquelles la rattachent les importantes lésions sanguines décrites par de Bruin et par nous-même. En tout cas, le fait de le considérer comme une variété possible et spéciale de purpura myéloïde ne saurait compromettre l'intégralité de cette dernière affection, dont les allures cliniques suffisamment précises dépendent essentiellement d'une formule anatomo-sanguine constante, régulière et toujours identique à elle-même, confirmant la spécificité du type morbide qu'elle représente.

1. La maladie de Barlow. (*IVe Congrès périodique de Gynécologie et de Pédiatrie*, Rouen, 1904.)

II

NOS MÉTHODES DE COLORATION ÉLECTIVE DU TISSU CONJONCTIF

PAR

F. CURTIS
Professeur d'anatomie pathologique à l'Université de Lille.

Les méthodes de coloration élective du tissu conjonctif sont appelées à rendre les plus grands services à l'histologie et surtout à l'anatomie pathologique. Par son ubiquité dans l'organisme, par l'importance de ses connexions texturales, par les hyperplasies nombreuses et variées dont il est le siège, le tissu conjonctif joue un rôle capital dans toute l'histoire pathologique de nos organes. La présence ou l'absence de fibres et de fibrilles connectives dans une lésion devient parfois, pour l'observateur, l'un des éléments les plus précieux du diagnostic; aussi ne faut-il pas s'étonner si les pathologistes et les histologistes se sont efforcés de créer des méthodes qui, en toutes circonstances, nous permettent de mettre en évidence la trame interstitielle de nos organes. Parmi ceux qui se sont distingués dans cette voie, il faut citer avant tout Unna (2), Mallory (3), Van Gieson (4), Hansen (5), Zachariadès (6), Dubreuil (7), qui, tous, nous ont fourni des moyens plus ou moins précis de colorer électivement la fibre conjonctive. De toutes les méthodes publiées jusqu'ici, celle de Van Gieson, réglée par Hansen, est incontestablement la meilleure; elle permet de colorer la fibre conjonctive et ses dérivés, et d'une manière générale tout ce qui est d'origine collagène avec une netteté qui n'est surpassée par aucun autre procédé. Appliquée avec la régle-

mentation de Hansen, elle devient un véritable réactif histochimique de la fibrille conjonctive; elle n'avait jusqu'ici qu'un défaut, c'était de fournir des préparations peu stables, se décolorant très rapidement. Nous avons trouvé un moyen simple que nous indiquerons plus loin de rendre persistantes les colorations obtenues et de donner ainsi à la méthode toute sa valeur, en la généralisant d'ailleurs par l'emploi de colorants nouveaux.

C'est la perfection même des images fournies par le procédé de Hansen, qui nous a conduit à analyser de plus près les motifs de l'électivité si marquée de la fuchsine acide pour le collagène, dans l'espoir précisément de découvrir, dans la nature chimique de ce colorant, la raison d'être de son affinité spéciale.

Notre espoir n'a pas été déçu, et l'analyse des conditions chimiques de la coloration Van Gieson-Hansen nous a conduit à la découverte de toute une série de corps qui peuvent suppléer la fuchsine acide, parfois avec avantage, et fournir ainsi à la technique histologique une infinité de réactifs nouveaux des plus précieux pour mettre en évidence la trame conjonctive dans ses parties les plus ténues.

Comme nous écrivons pour des histologistes auxquels peut n'être point familière la constitution chimique des colorants d'aniline, nous croyons devoir en dire quelques mots, en nous bornant aux faits qui ont servi de point de départ à nos propres recherches.

Parmi les substances que nous avons employées se rangent d'abord les dérivés du triphénylméthane.

D'une manière générale, les corps de cette série sont constitués par trois noyaux d'aniline ou de toluidine soudés à un atome de carbone le plus souvent chloré. Les carbures ainsi réunis entre eux constituent, avec ce carbone qui les unit, le chromogène. Les groupes benziques ou toluiques sont désignés sous le nom de noyaux du chromogène, ou noyaux chromogènes.

Ce qui complique la structure chimique, c'est que les radicaux mono-atomiques, tels que NH^2, ou CH^3 dans le cas des dérivés toluiques, peuvent, à leur tour, servir de point

d'attache à des groupements plus complets, tels que C^2H^5 ou C^6H^5 qui viennent se greffer par substitution aux H du radical mono-atomique, et former des chaînes latérales plus ou moins étendues, appendues aux noyaux chromogènes.

Cette particularité, en ce qui nous concerne, a son importance; et nous classerons de suite nos dérivés du triphénylméthane en deux groupes :

D'une part, ceux réduits aux noyaux chromogènes; de l'autre ceux pourvus d'une chaîne latérale.

Ces deux variétés de corps peuvent être représentées par le schéma suivant :

$$Cl - C \begin{cases} C_6H_4\,NH^2 \\ C_6H_4\,NH^2 \\ C_6H_4\,NH^2 \end{cases} \qquad Cl.\,C \begin{cases} C_6H_4\,NH \text{ (Chaîne latérale).} \\ C_6H_4\,NH \quad — \\ C_6H_4\,NH \quad — \end{cases}$$

I. — Sans chaîne latérale. II. — Avec chaîne latérale.

Toutefois, ce n'est pas encore sous cette forme que se présentent dans la pratique les colorants que nous employons. Exception faite pour quelques couleurs tout à fait basiques comme la fuchsine, le violet cristallisé, les dérivés du triphénylméthane sont d'ordinaire combinés à un radical fortement acide, qui est en général l'acide sulfurique ou plus exactement le groupe SO^3H, neutralisé à son tour par la soude ou la potasse. Ce sont donc les sels alcalins des sulfoconjugués dont nous nous servons généralement dans nos procédés de coloration. Cette introduction du radical SO^3H dans la molécule de la matière colorante constitue la sulfonation; et l'on voit de suite que celle-ci pourra s'effectuer de manière différente, suivant qu'il s'agit d'un corps de notre premier ou de notre second groupe, répondant au schéma I ou II.

Si le carbure colorant se réduit à ses noyaux aniliques ou toluidiques (schéma I), la sulfonation ne pourra se faire que directement dans la chaîne fermée des noyaux chromogènes, si au contraire ces derniers sont pourvus d'une chaîne

latérale (schéma II), c'est dans celle-ci que se fixera de préférence le radical acide SO^3H. On peut donc diviser les colorants sulfonés en deux variétés: les uns pourraient être dits à sulfonation centrale, les autres à sulfonation latérale. On conçoit ainsi que deux corps très voisins de constitution pourront cependant différer de propriétés, suivant que la sulfonation sera faite dans l'édifice moléculaire principal ou dans l'annexe surajoutée. Cette distinction des colorants sulfonés en deux groupes se rattachant aux deux catégories de carbures que nous avons établis, schéma I et II, sera d'une grande importance pour la suite de nos essais et pour les conclusions que nous en tirerons.

Une autre classe de matières colorantes a servi également à nos recherches; c'est celle des substances dites azoïques et polyazoïques. Ici la constitution chimique est des plus simples. Tous ces corps sont formés de deux ou de plusieurs noyaux benziques, toluiques ou naphtoliques unis entre eux par deux atomes d'azote trivalents ainsi groupés (— N=N —) et dont les atomicités libres servent à souder les uns aux autres les noyaux chromogènes.

Suivant que la copulation par — N = N — est répétée une fois ou plusieurs fois; c'est-à-dire suivant que le corps renferme deux ou plusieurs noyaux aromatiques soudés, il sera dit monoazoïque ou polyazoïque.

La sulfonation ici est de règle; les colorants azoïques sont d'ordinaire unis au radical SO^3H une fois ou plusieurs fois répétés, de sorte que ce sont encore les sels de soude et de potasse, les sulfates alcalins du carbure colorant que nous employons dans la pratique.

L'introduction du radical SO^3H dans le cas présent se fait toujours d'une manière identique : les azoïques et polyazoïques n'ayant en effet jamais de chaîne latérale, la sulfonation ne peut s'y effectuer que dans les noyaux chromogènes.

Ces faits établis, considérons maintenant la fuchsine acide qui est le réactif d'élection dans le procédé de Hansen. Cette substance est un dérivé du triphénylméthane appartenant à notre première catégorie (schéma I) de colorants

dépourvus de chaîne latérale. Elle sera donc forcément à sulfonation centrale, elle est de plus fortement sulfonée, car la molécule SO^3H s'y trouve trois fois répétée. Ce corps, en d'autres termes, est trisulfoné et sulfoné directement dans les noyaux chromogènes.

Or, dans la série des homologues, nous trouvons des matières colorantes dont la constitution chimique est absolument établie sur le type de la fuchsine acide et n'en diffèrent que par des groupes méthyle ou éthyle substitués à l'un des H de l'amidogène. Ce sont le violet rouge 4RS, le violet rouge 5RS. Il était tout indiqué de tenter l'emploi de ces substances et nous pouvons dire que nos prévisions théoriques ont été pleinement vérifiées par nos expériences.

Le violet rouge 4RS agit absolument comme la fuchsine acide en présence d'une solution picriquée. Avec des mélanges de même titre à peu près, elle donne des colorations superbes de toutes les parties connectives, fibres et fibrilles qui ne le cèdent en rien à celles obtenues par la fuchsine acide.

Le violet 5RS est tout aussi électif, mais son pouvoir colorant est incontestablement moindre. On peut toutefois, en employant des solutions un peu plus concentrées ou en prolongeant le bain, obtenir avec ce produit des résultats tout aussi bons qu'avec le précédent.

A côté des trois corps que nous venons d'énumérer, on trouve encore dans le commerce une substance similaire; c'est la parafuchsine sulfonée.

Nos premières tentatives avec ce corps nous donnèrent quelques mécomptes, mais nous ne tardâmes pas à reconnaître que nos échecs étaient dus aux impuretés que renferme le produit commercial. Celui-ci, en effet, contient toujours une certaine quantité de fuchsine basique non sulfonée dont il faut le débarrasser; on y parvient facilement par des lavages répétés à l'alcool amylique. Dans un flacon de 150 à 200 grammes rempli d'alcool amylique, on verse une certaine quantité de parafuchsine sulfonée. L'alcool se colore d'abord en rouge. On laisse séjourner le produit de 6 à 8 jours dans l'alcool qu'on renouvelle plusieurs fois

jusqu'à ce qu'il ne prenne plus qu'une teinte violette. On décante, on recueille le précipité insoluble sur un filtre et on le sèche à l'air ou à basse température, 40°. Il ne faut pas chauffer pour hâter l'évaporation de l'alcool amylique, car l'on pourrait décomposer la matière colorante. Celle-ci séchée est dissoute dans l'eau; elle donne alors avec les mélanges picriqués des résultats absolument identiques à ceux de la fuchsine S.

Toutes nos expériences ont été faites en observant des conditions identiques de fixation des tissus. Ce détail a une grande importance; il ne faut pas oublier en effet que certains fixateurs histologiques jouent le rôle de mordants pour diverses matières colorantes. Il est donc indispensable pour apprécier le degré d'électivité d'un réactif colorant, de ne l'employer tout d'abord que sur des coupes traitées simplement par l'alcool, celui-ci ne modifiant pas les propriétés histo-chimiques des tissus.

Nous avons constamment observé cette règle, et bien que nos colorants s'appliquent aux modes de fixation les plus variés, comme on le verra à l'exposé de nos méthodes, nous avons toujours cherché à établir notre premier jugement d'après des coupes uniquement fixées à l'alcool.

En somme, les quatre corps que nous venons de citer forment une suite tout à fait homogène. Leur analogie de constitution chimique entraîne leur identité d'action comme colorants, et leur affinité spéciale pour le tissu conjonctif est si pareille qu'ils méritent d'être réunis dans un même groupe que nous appellerons le groupe des corps sulfofuchsinés. Ils n'ont qu'un défaut, c'est de fournir des colorations très fugaces si l'on ne tient compte de certaines conditions. Tous les dérivés du triphénylméthane se décolorent en présence d'alcalis, mais aucun d'eux n'est plus sensible à cette action que la fuchsine S et ses homologues. Des traces d'alcalis s'introduisent facilement dans nos préparations histologiques. Les lames et lamelles surtout neuves en renferment toujours, l'eau courante de même, le xylol et le baume même réputé neutre peuvent en contenir suffisamment pour faire pâlir rapidement les plus belles prépa-

rations à la fuchsine S. D'ailleurs, on se ferait une idée tout à fait fausse de la sensibilité des corps sulfo-fuchsinés aux alcalis si l'on voulait la doser simplement par addition d'une solution titrée de soude ou de potasse à une solution déterminée du colorant. Il faut dans ces conditions des quantités encore très appréciables d'alcali pour obtenir la décoloration, quantités qui dépassent de beaucoup celles qui peuvent s'introduire accidentellement dans nos préparations. C'est qu'il faut, en effet, dans cette réaction, tenir compte du temps. Si dans des tubes contenant chacun 3 gouttes d'une solution à 2 p. 100 de fuchsine S, de violet rouge 4R et 5RS et de parafuchsine sulfonée, on ajoute seulement 1 goutte de potasse à 1 p. 100, on ne voit au premier abord aucun changement de teinte se produire; mais si l'on attend quelque peu, au bout de 1 heure à 1 h. 1/2, la décoloration sera complète pour la fuchsine S et le violet 5RS; elle le sera de même un peu plus tard pour le violet 4RS et la parafuchsine sulfonée. C'est le violet 4RS qui résiste le plus longtemps. Cette simple expérience nous fait comprendre comment dans nos préparations des traces imperceptibles d'alcali insuffisantes pour modifier le colorant au début finissent avec le temps par le décomposer. Pour éviter ces accidents, il est indispensable dans le maniement des colorants précités de n'employer que les lames et lamelles rigoureusement passées à l'acide sulfurique et à l'eau distillée. Le montage des coupes doit se faire dans un baume franchement acide, mais pas trop cependant pour décolorer les noyaux. Nous avons dans ce but employé d'abord du baume saturé d'acide benzoïque, mais ce dernier a l'inconvénient de recristalliser quand la préparation sèche. Nous nous servons actuellement de l'acide salicylique qui nous rend de signalés services. Le milieu se prépare en saturant d'acide salicylique à froid le xylol auquel on ajoute ensuite du baume à consistance convenable. Les colorations fuchsinées dans ce milieu ne subissent aucune altération; nous avons dans notre collection des préparations de ce genre qui depuis un an n'ont rien perdu de leur éclat des premiers jours. Grâce à ce petit perfectionnement, l'emploi des corps

fuchsinés devient pratique et la méthode de Hansen en particulier tout à fait irréprochable.

L'analogie d'action des corps précités, fondée sur leur similitude de composition, devait nous entraîner à examiner dans quelle mesure leur affinité spéciale pour le conjonctif dépend des deux traits caractéristiques de leur structure moléculaire : le nombre et la position des trois groupes sulfo. La présence de trois sulfo-groupes nous parut *a priori* de grande importance, en raison du rôle que joue en général la molécule salifiable dans le développement du pouvoir colorant des carbures d'hydrogène. Il était donc tout indiqué de comparer nos colorants fuchsinés à d'autres appartenant encore à la même catégorie de corps, dépourvus de chaîne latérale, mais d'un degré de sulfonation moindre, mono- ou tout au plus bi-sulfonés. Il fallait voir, en un mot, si, en diminuant d'un degré la sulfonation, les autres conditions de structure moléculaire restant identiques, les propriétés colorantes seraient conservées ou perdues.

Il existe parmi les dérivés du triphénylméthane un corps, le bleu carmin surfin, qui répond à ces conditions. Il est comme la fuchsine S dépourvu de chaîne latérale, mais disulfoné seulement, au lieu de renfermer $3SO^3H$. Or, mélangé à des solutions picriques, ce bleu ne donne en rien des colorations électives. Malgré toutes les précautions qu'on peut mettre à faire varier les proportions réciproques de bleu et de jaune, jamais on n'arrive à obtenir une fixation définie du bleu sur la fibre conjonctive. Voilà donc une constatation curieuse, il suffit d'un SO^3H en moins pour faire disparaître du même coup la propriété élective d'une matière colorante pour un tissu déterminé.

D'autre part, le déplacement des groupes sulfo du noyau principal à la chaîne latérale modifie tout aussi profondément les propriétés tinctoriales. Il existe toute une série de dérivés du triphénylméthane réalisant ce type de sulfonation que nous avons appelée latérale; c'est-à-dire portant leur SO^3H dans un groupe moléculaire annexe. Le plus connu de ces corps, c'est le bleu trisulfo dans lequel un groupement phényle C^6H^5 se trouve combiné à trois molécules SO^3H. A

côté de lui se placent le bleu de Bavière DBF, le bleu d'Helvétie, enfin des corps de sulfonation moindre tels que le bleu d'aniline à l'eau.

Tous ces corps ont été essayés successivement dans les mêmes conditions que la fuchsine acide, mais aucun ne nous a donné de résultat absolument satisfaisant. Ces bleus, avec l'acide picrique, donnent des verts plus ou moins accentués; mais quelle que soit la proportion des mélanges, on n'arrive jamais avec ces réactifs à colorer exclusivement en bleu le conjonctif et en jaune les autres éléments. Les préparations faites avec ces colorants montrent bien encore le conjonctif en bleu plus ou moins foncé, mais une série de teintes dégradées du bleu verdâtre au vert et au jaune s'étendent sur toute la coupe et la rendent diffuse. On n'obtient pas, en somme, la disjonction des colorants bleu et jaune et il ne saurait être question ici d'une véritable électivité.

Nous devons, à ce sujet, faire quelques restrictions, en ce qui concerne les tissus fixés aux chromates et particulièrement au Zenker. Dans ces conditions, en effet, la fibre conjonctive mordancée acquiert une affinité plus grande même pour les bleus trisulfonés latéralement et l'on peut avec eux réaliser des colorations de fond assez bonnes.

Quoi qu'il en soit, jamais les sulfo-bleus, même dans les conditions les plus favorables, ne donnent une coloration comparable comme pureté à celles fournies par les corps sulfo-fuchsinés. L'action des bleus est d'ailleurs subordonnée à une question de temps; ils finissent toujours à la longue par colorer en masse d'une manière diffuse, ce qui n'a pas lieu pour la fuchsine S et ses homologues.

On peut donc affirmer qu'avec le changement de position des sulfo-groupes, la véritable électivité colorante pour le conjonctif a disparu. Les bleus que nous venons d'essayer sont trisulfonés comme la fuchsine S, mais ils le sont latéralement. Ce simple déplacement des molécules SO^3H a suffi pour leur enlever toute action spécifique sur le tissu lamineux.

Il existe, d'autre part, des corps sulfonés, qui portent leur SO^3H à la fois dans le noyau principal et dans leur chaîne latérale; tel, par exemple, le vert solide extra-

bleuâtre. Celui-ci est bien encore trisulfoné, mais deux molécules SO^3H sont fixées sur un groupe annexe, une seule sur l'un des noyaux principaux.

Dans ces conditions, la persistance de $3SO^3H$ ne compense pas leur changement de position. Le vert solide extra-bleuâtre ne nous a fourni en effet aucun résultat; associé à l'acide picrique il colore la totalité des tissus en vert. Toute électivité a disparu.

Quant à la série des violets et des verts acides, elle ne nous a point réussi davantage. Les substances soumises à notre examen ont été les suivantes :

Le vert acide J trisulfoné une fois dans le noyau principal, deux fois en chaîne latérale.

Le violet 10B trisulfo une fois central, deux fois latéral.

Le violet formyle S4B disulfo, deux fois latéral.

Le violet 6B disulfo, deux fois latéral.

Tous ces colorants mélangés à l'acide picrique ne donnent que les colorations générales de fond plus ou moins diffuses sans aucune affinité spéciale pour le tissu conjonctif.

Nous arrivons donc à la suite de ces explorations à cette conclusion naturelle que le nombre de trois sulfo-groupes et leur position dans les noyaux chromogènes est la cause déterminante de l'affinité que les corps sulfo-fuchsinés manifestent en mélanges picriqués pour la fibre conjonctive.

Nous disons en mélanges picriqués, et c'est là en effet la particularité de cette réaction colorante élective. La fuchsine S et ses homologues n'ont par eux-mêmes aucune électivité pour le collagène; employés seuls, ils colorent indistinctement en rouge tous les éléments et leurs propriétés spécifiques ne se révèlent pour ainsi dire qu'au contact de l'acide picrique. Quel rôle joue dans ces circonstances le corps nitré? Il est difficile de le préciser; une expérience simple toutefois permet de se faire une idée approchée des conditions dans lesquelles la réaction s'accomplit.

Si, au lieu de colorer les coupes en une fois dans des mélanges picro-fuchsinés, on procède en deux temps, colorant d'abord dans l'acide picrique, puis dans la fuchsine ou inversement, on voit que les résultats ne sont nullement

comparables. Si la coupe a été immergée d'abord dans un bain picriqué, l'imprégnation picrique préalable n'empêche en aucune façon la fuchsine acide de diffuser ensuite sur les parties plasmatiques, et l'électivité absolue du corps sulfoné s'atténue ou disparaît. Si, au contraire, une coupe est d'abord plongée dans le bain de fuchsine S, puis dans la solution picriquée, on voit immédiatement une partie de la fuchsine se solubiliser et après quelques secondes, la coloration obtenue est tout aussi nette et élective que si l'on avait procédé par des mélanges picro-fuchsinés. Il est donc évident que l'acide picrique joue ici le rôle d'un rongeant qui redissout le rouge partout, excepté sur la fibre conjonctive. Cette résistance ne peut s'expliquer que par une adhérence spéciale de la fuchsine S sur la matière collagène, adhérence telle que le corps nitré est incapable de la vaincre. C'est donc à juste titre que nous pouvons considérer la fuchsine S et ses homologues, non pas seulement comme des colorants électifs, mais comme de vrais réactifs histo-chimiques de la fibre conjonctive.

Cette action si remarquable des mélanges picro-fuchsinés devait naturellement nous entraîner à une généralisation. Il était indispensable de vérifier si l'acide picrique est seul capable de jouer ce rôle déterminant sur l'électivité de nos colorants, ou si d'autres substances ont la même propriété. L'analogie de constitution chimique devait être encore ici notre guide. L'acide picrique est le représentant d'une série de matières colorantes, dites les colorants nitrés, qui ont pour caractère spécial de renfermer deux ou trois molécules NO^2 fixées par substitution au noyau chromogène.

L'acide picrique en particulier est un trinitrophénol, il renferme trois molécules NO^2. Or, il existe dans le commerce une foule de colorants de cette famille, le jaune Victoria, le jaune de Martius, le jaune naphtol, l'aurantia.

Nos premiers essais avec ces corps furent absolument infructueux et nous aurions pu croire que l'analogie chimique nous avait induits en erreur, si nous n'avions remarqué que les jaunes nitrés du commerce ne sont nullement comparables à l'acide picrique. Ce sont d'ordinaire des mé-

langes assez variables de di et de trinitro combinés à des bases alcalines, comparables tout au plus au picrate d'ammoniaque, mais non à l'acide libre. Pour trouver les homologues de celui-ci, c'est ailleurs qu'il faut chercher. On trouve, en effet, dans le commerce, à l'état de pureté suffisante des trinitro dérivés des homologues supérieurs de la benzine.

Ce sont, par exemple, le trinitrocrésol, le trinitronaphtol et dans les phénols diatomiques, la trinitrorésorcine. Ce sont ces trois corps que nous avons soumis à nos investigations ; une petite difficulté de technique se présente à ce sujet.

Les trois trinitro que nous venons d'énumérer sont presque insolubles dans l'eau, ce sont de plus des matières colorantes d'une valeur incomparablement plus faible que l'acide picrique.

Pour obtenir avec elles des solutions ayant une action suffisante, il faut user d'artifice. C'est l'acétone qui est le dissolvant le plus puissant de ces corps et, grâce à ce réactif, nous avons pu préparer des solutions aqueuses assez stables et assez fortes pour obtenir des effets utiles. En général, voici comment nous procédons. Dans 10 centimètres cubes d'une solution aqueuse saturée à chaud de l'un des trinitro précités, nous versons 2 centimètres cubes d'une solution acétonique forte ou saturée du même corps. Il se fait d'ordinaire un précipité, surtout avec le trinitrocrésol, qui est presque indéfiniment soluble dans l'acétone. On agite bien le mélange, on filtre rapidement, si possible même, dans une allonge fermée, car l'acétone, en raison de sa volatilité, se dégage rapidement; maintenir ensuite dans un flacon hermétiquement fermé.

Avec des solutions de trinitrocrésol, naphtol ou résorcine ainsi préparées, nous avons répété tous nos essais colorants en associant à ces liquides des proportions déterminées de l'un des corps sulfo-fuchsinés.

Les résultats ont été d'une précision remarquable. Dans ces conditions, l'identité d'action que l'analogie chimique faisait prévoir s'est confirmée de tous points.

Avec les mélanges de fuchsine S et de l'un des trinitro

homologues on obtient des colorations tout aussi électives du tissu conjonctif qu'avec l'acide picrique.

Toutefois aucun de ces corps ne peut pratiquement suppléer l'acide picrique ; ils sont doués d'un pouvoir colorant trop faible et sont trop peu solubles, à cet effet. Leur emploi n'a qu'un intérêt théorique, en ce qu'il nous permet de généraliser le mode d'action des solutions picriquées en montrant que la présence des trois molécules NO^2, dans un carbure colorant, paraît être une condition suffisante pour déterminer les électivités que nous étudions. Cette condition, disons-nous, est suffisante ; nous avons lieu de croire aussi qu'elle est nécessaire. Il existe en effet des corps nitrés qui ne diffèrent de l'acide picrique que par une molécule NO^2 en moins. Nous avons essayé dans cette catégorie le dinitrocrésol, le dinitronaphtol, la dinitrorésorcine ; ces trois substances en solutions aqueuses, mélangées à de la fuchsine S, ne donnent plus aucun résultat. On a beau modifier les proportions des mélanges, les coupes se colorent ou tout en rouge ou en orangé diffus ou en jaune très faible à peine apparent ; les dinitro n'étant que des matières colorantes excessivement faibles, bien qu'elles soient fortement colorées.

En somme, il découle de toute cette série de recherches, que la présence de trois molécules NO^2 dans le colorant nitré paraît être une condition suffisante et nécessaire pour développer l'affinité des corps sulfo-fuchsinés à l'égard du tissu conjonctif.

Ce mot « développer » nous paraît établir une comparaison assez juste. Les solutions des colorants nitrés agissent un peu comme les développateurs photographiques ; elles solubilisent le rouge et le chassent de tous les éléments qui ne sont pas de nature conjonctive.

Toute la série des essais que nous avons entrepris avec les dérivés du triphénylméthane, nous les avons renouvelés avec les colorants azoïques et polyazoïques.

La tâche ici devenait beaucoup plus facile, étant donnée la constitution plus simple de ces corps. Ceux-ci se rencontrent presque tous dans la pratique à l'état de produits sulfonés unis à des bases, c'est-à-dire à l'état de sulfates alca-

lins. La sulfonation dans cette série s'effectue toujours dans le noyau aromatique, celui-ci étant dépourvu de chaînes latérales. L'une des conditions nécessaires, pour qu'un colorant soit doué d'affinité pour le tissu conjonctif, à savoir la position centrale du sulfo-groupe, se trouve donc réalisée de fait, et nous n'avons plus à tenir compte que du nombre des molécules SO^3H présentes.

Plus celui-ci sera considérable, plus devra s'accuser l'électivité du colorant pour le tissu conjonctif en présence des corps nitrés. Nous devons avouer que ce n'est pas sans une certaine satisfaction que nous avons vu, dans nos essais, se réaliser progressivement toutes nos prévisions théoriques. Il nous a suffi, en effet, de parcourir le répertoire des couleurs azoïques et polyazoïques et de les classer suivant leur ordre croissant de sulfonation pour dresser du même coup une liste de substances douées d'affinités croissantes pour la fibre conjonctive. Cette règle est tellement précise que l'on peut, à la simple inspection de la formule chimique, décider si un corps répond ou non au but proposé.

Les corps que nous avons essayés sont les suivants ; nous les classons d'après le degré de sulfonation que nous indiquons par un nombre placé à droite du nom de chaque produit :

1° Ponceau de Hoechst	2	sulfo.
2° Bordeau R.	2	—
3° Azofuchsine G.	2	—
4° Ponceau 4 R.	2	—
5° Azorubine S.	2	—
6° Écarlate de Bieberich	2	—
7° Rouge solide D.	3	—
8° Ponceau spécial Saint-Denis	3	—
9° Ponceau 5 R.	3	—
10° Ponceau 6 R.	4	—
11° Ponceau S extra.	4	—
12° Bleu diamine BX.	3	—
13° Noir diamine BH.	3	—
14° Bleu diamine 2 B.	4	—
15° Bleu diamine 3 B.	4	—
16° Bleu diamine pur A	4	—
17° Noir naphtol B.	4	—

Si l'on parcourt ce tableau, on voit croître rapidement l'affinité des colorants pour le tissu conjonctif. C'est ainsi que les disulfo tels que le ponceau de Hoechst, le Bordeaux R, ne donnent en solution picriquée que des résultats médiocres. Le rouge se portera bien sur le connectif, mais les autres éléments prendront des teintes orangées mal définies, de sorte que l'image n'aura rien de tranché.

L'azofuchsine et l'azorubine S méritent toutefois une mention spéciale. En calculant bien les proportions relatives de rouge et d'acide picrique, l'on peut arriver à obtenir avec ces corps, sinon des électivités vraiment spécifiques, du moins des colorations de fond très satisfaisantes, valant largement les images fournies par un bon picro-carmin.

Toutefois, comme pour les dérivés du triphénylméthane, il faut s'élever au moins jusqu'aux corps trisulfonés pour trouver les réactifs de choix comparables à la fuchsine S.

Avec le rouge solide D ou le ponceau spécial, mais surtout avec le rouge D, on commence à obtenir une élection très nette sur la trame interstitielle.

Le rouge solide D fournit d'excellentes préparations. Le ponceau spécial Saint-Denis est plus difficile à manier et donne des orangés qui ont le défaut de moins trancher sur le jaune de l'acide picrique.

Le ponceau 5R fournit également de bonnes images, mais avec le ponceau 6R et surtout avec le ponceau S extra nous nous élevons au groupe des tétra sulfonés qui permettent d'obtenir les résultats les plus parfaits. Le meilleur de tous est le ponceau S extra, et c'est aussi le plus sulfoné et surtout le plus symétriquement sulfoné, c'est-à-dire qu'il renferme SO^3H simultanément dans tous ses noyaux.

Ce dernier colorant ne le cède en rien à la fuchsine S et à ses homologues et il a de plus l'immense avantage de donner des préparations absolument stables. Aussi nous sommes-nous arrêté au ponceau S extra comme à un colorant de choix dont nous indiquerons l'emploi dans l'exposé de nos méthodes. Il n'y a qu'un léger inconvénient à l'usage de ce produit ; c'est qu'il n'existe plus dans le commerce, et qu'il est difficile de s'en procurer. Nous devons notre pre-

mier échantillon à M. le professeur Seyewetz de Lyon, auquel nous adressons nos sincères remerciements pour l'obligeance qu'il a mise à nous pourvoir de divers produits colorants que nous lui avions demandés.

Finalement, il nous a fallu recourir à la maison qui, la la première, avait mis le produit en circulation à « l'Actiengesellschaft für Anilinfabrikation » de Berlin. Cette maison a eu l'extrême amabilité, non seulement de me pourvoir du colorant, mais d'en fabriquer spécialement une petite quantité à mon usage. Je lui adresse mes remerciements pour le service scientifique qu'elle m'a rendu.

Il est absolument nécessaire que le ponceau S extra soit celui de l'Actiengesellschaft. C'est-à-dire le corps résultant de l'action du diazo de l'amidoazobenzène disulfoné sur le sel R. Il faut se défier des mélanges ou des corps similaires vendus sous le même *nom* et pourvus de propriétés toutes différentes.

Jusqu'ici nous n'avons étudié que des substances capables de teindre le tissu conjonctif en rouge; mais nos ressources sont bien plus étendues. La série des azoïques et polyazoïques nous fournit toute une gamme de bleus et de noirs bleutés, d'un degré de sulfonation suffisant pour être électifs. On observe ici la même gradation qu'avec les variétés de ponceau.

Avec le bleu diamine BX ou le noir diamine BH, on obtient déjà des résultats, mais ces colorants diffusent légèrement sur les éléments plasmatiques.

Avec les tétra-sulfonés, au contraire, les résultats sont parfaits.

Le bleu pur diamine A,

Le bleu diamine 3B,

Le bleu diamine 2B,

Enfin le noir naphtol B donnent des colorations d'une électivité absolument complète.

Avec les produits tels que le bleu pur diamine A, on a des colorations bleu clair, très transparentes et agréables à l'œil, mais moins tranchées, par cela même, qu'avec les bleus plus foncés tels que le bleu diamine 2B. Celui-ci

fournit sur le conjonctif une teinte d'un bleu noir des plus accentuées, qui n'est comparable qu'à celle donnée par le noir naphtol B. Ce dernier est le plus électif de tous, il colore les plus fines fibrilles avec une électivité et une intensité telle que l'on ne peut comparer les préparations ainsi obtenues, qu'à celles que donne sur l'élastique le procédé de Weigert.

Tous les tétra sulfonés bleus ou noirs ont, de plus, une propriété précieuse pour certaines études. Alors que les corps sulfo-fuchsinés et les ponceaux colorent très rapidement les gros faisceaux connectifs, ceux qui entourent les vaisseaux, les conduits excréteurs des organes ; les bleus, au contraire, *teignent de préférence les plus fines fibrilles*, celles qui, dans une sclérose ou dans un tissu néoplasique, s'insinuent entre les éléments épithéliaux. Le bleu diamine 2B, en particulier, peut parfois colorer les fines tramules interstitielles et laisser en jaune les grosses travées fibreuses.

Cela tient à ce que les gros faisceaux offrent une certaine résistance à l'imbibition colorante ; les bleus y pénètrent plus difficilement, mais une fois pénétrés, ils y adhèrent avec une résistance considérable. Les bleus et noirs ont de plus la propriété de colorer, en outre de la fibre conjonctive, les substances amorphes d'origine collagène, et particulièrement les membranes limitantes, et les parois propres des acini glandulaires, ce qui fait, de ces corps, des réactifs d'une grande utilité dans l'étude des glandes et de leurs altérations pathologiques.

Tous les essais qui viennent d'être rapportés avec les ponceaux, les bleus, les noirs associés à l'acide picrique, ont été répétés en remplaçant le trinitrophénol par un homologue, comme nous l'avons fait avec les dérivés du tryphénylméthane. Le trinitrocrésol, le trinitronaphtol se comportent avec les azoïques comme avec les corps sulfo-fuchsinés et viennent confirmer la notion générale que nous avons établie.

Nous ferons remarquer, en terminant, que la réaction des ponceaux, comme des corps sulfo-fuchsinés, doit se faire

de préférence dans un bain légèrement acide. Nous ajoutons, en général, V gouttes d'acide acétique à 2 p. 100 pour 10 centimètres cubes du mélange de picro-rouge.

Pour les noirs et les bleus, l'addition d'acide ne nuit pas, mais elle ne nous a pas paru nécessaire.

Il est évident, d'après les faits que nous venons d'exposer, que le nombre des corps capables de teindre électivement en présence d'un trinitro le tissu conjonctif peut être considéré comme indéfini. A côté de ceux que nous avons signalés, on en pourra trouver d'autres dans le répertoire immense des colorants d'aniline.

Dans le groupe des thiazines, par exemple, ou parmi les dérivés de l'anthracène, il peut exister des substances sulfonées répondant au type que nous avons défini, nous n'avons pas exploré ces groupes. C'est ainsi que s'explique parfaitement le pouvoir colorant du picro-indigo-carmin ou du picro bleu de Dubreuil; tous produits picro-sulfonés dont les propriétés viennent confirmer *a posteriori* la loi générale que nous avons établie. Il ne faut pas oublier, d'autre part, que les possibilités de combinaisons chimiques sont pour ainsi dire infinies dans ce domaine des matières colorantes et que les chimistes pourront de toutes pièces en former de nouvelles capables de teindre électivement le conjonctif, pourvu qu'elles réalisent dans leur constitution chimique les conditions définies par nos expériences.

En résumé, au terme de cet examen des conditions chimiques qui déterminent l'affinité de nos colorants, nous arrivons à cette conception très simple que le nombre et la position des sulfo-groupes joue un rôle capital dans la propriété élective de nos réactifs. D'autre part, il nous paraît tout aussi bien établi que la présence simultanée d'un corps trinitré est indispensable pour développer pour ainsi dire et mettre en évidence la propriété d'adhérence de certains colorants sur la fibre conjonctive.

Nous pouvons exprimer par une sorte de loi générale ces diverses conditions et dire :

Tous les dérivés du triphénylméthane au moins trisulfonés dans leurs noyaux chromogènes; tous les azoïques et poly-

azoïques tri ou tétrasulfonés deviennent, en présence de l'acide picrique ou d'un trinitro homologue, des colorants électifs du tissu conjonctif. Pour les azoïques et polyazoïques, en général, l'électivité sera d'autant plus marquée que la sulfonation sera répartie plus uniformément sur tous les noyaux chromogènes.

MÉTHODE I

VAN GIESON-HANSEN GÉNÉRALISÉE OU MÉTHODE DES CORPS SULFOFUCHSINÉS EN SOLUTION PICRIQUE

FIXATION. — Cette coloration réussit indistinctement sur les tissus fixés à l'alcool, au formol, au Muller, Zenker, bichromate acide, liquide de Orth, sublimé.

Réactifs. — Les rouges employés sont la fuchsine S, la parafuchsine sulfonée, épurée comme nous l'avons dit précédemment; le violet rouge 4RS, le violet rouge 5RS.

Tous ces corps s'équivalent au point de vue de leur action sur le tissu conjonctif; ils ont une électivité parfaite, indépendante de la durée du bain colorant qui peut être prolongé 24 heures; ce sont, en somme, de véritables réactifs histochimiques de la fibre conjonctive.

Coloration. — 1er *Temps. Noyaux.* — Les noyaux se colorent d'abord à l'hématoxyline de Dealafield. Se servir à cet effet d'une solution préparée d'après la formule donnée par Henneguy dans son Traité de technique histologique. A noter : il faut que la solution soit bien mûre à point. Cela se reconnaît à sa coloration qui doit être violet rouge, couleur vieux bourgogne et non pas *bleue*. Il faut pour cela 2 à 3 mois de vieillissement. Bleue, elle donnerait des teintes diffuses, d'autant plus qu'il faut ici surcolorer les noyaux. Se servir à cet effet d'une dilution de la solution mère dans les proportions de 40 centimètres cubes pour 160 centimètres cubes d'eau distillée. Eau distillée indispensable. Ne placer les coupes, collées sur lame, dans le bain qu'après les avoir passées à l'eau distillée. La petite quantité d'eau ordinaire que la lame entraîne ferait virer l'hématoxyline au bleu et la rendrait moins nucléaire.

Laisser les coupes dans l'hématoxyline jusqu'à surcoloration des noyaux qui doivent paraître noirs avec commencement de coloration plasmatique. Aucun temps précis ne peut être indiqué, celui-ci variant suivant la nature et le mode de fixation des tissus.

Sortir les coupes de l'hématoxyline, passer à l'eau distillée, puis à l'eau ordinaire pour faire bleuir et renforcer encore la teinte des noyaux. Laisser quelques minutes dans l'eau ordinaire, après quoi la coupe est prête à subir la coloration conjonctive; on peut également colorer les noyaux par l'hématoxyline au fer de Heidenhain à condition de bien différencier ensuite et surtout de bien *laver la coupe à l'eau courante.*

2e *Temps. Fond et tissu conjonctif.* — Avec tous nos colorants, cette seconde opération s'effectue d'une manière identique à peu de chose près. On prépare une solution mère de l'un des quatre colorants à 2 p. 100 :

Fuchsine S.	Solution à 2 p. 100 dans l'eau distillée.
Parafuchsine sulfonée purifiée.	
Violet rouge 4 RS.	
Violet rouge 5 RS.	

Il est bon d'ajouter un cristal de camphre à ces solutions destinées à être mises en réserve dans les flacons de verre jaune à l'abri de la lumière. Avoir soin de passer à l'acide sulfurique et à l'eau distillée les flacons neufs toujours alcalins.

Nous désignons généralement dans notre laboratoire le procédé qui va suivre sous le nom de procédé des trois bacs. Nous nous servons en effet, pour effectuer nos colorations, de petits bacs rectangulaires où la lame est placée face en bas (bacs rectangulaires à cale de verre de la maison Leune) et dans lesquels on verse environ 10 centimètres cubes de liquide.

Dans le bac 1, la solution colorante;

Dans le bac 2, de l'eau distillée;

Dans le bac 3, de l'alcool à 95°.

Si l'on se sert de la fuchsine acide, on procède comme il suit :

Prendre :	Eau picriquée saturée dans l'eau distillée.	9 cc. 1/2
	Fuchsine acide à 2 p. 100	1/2 cc.
	Acide acétique à 2 p. 100	V gouttes.

Ce bain est versé dans ce bac 1.

La coupe dont les noyaux sont maintenant fortement colorés est placée face en bas dans le bain colorant bac 1, où elle reste de 15 à 30 secondes. Balancer le bac pour renouveler les surfaces.

Bac 2 : eau distillée. La lame retirée du rouge est passée sans l'essuyer dans l'eau 3 à 5 secondes. Si l'on colore plusieurs coupes, ne pas changer l'eau qui se charge graduellement d'un peu du colorant et a ainsi moins de tendance à dissoudre l'acide picrique. On peut même dès le début ajouter quelques gouttes du bain colorant à l'eau du bac 2.

Bac 3. La lame sortie de l'eau est placée de suite dans l'alcool à 95° où on la laisse 30 à 40 secondes, en balançant le bac pour renouveler les surfaces. Coupe aussitôt retirée, passée à l'alcool absolu, xylol, *baume acide*.

Le baume acide se prépare en saturant d'acide salicylique du xylol auquel on ajoute du baume à consistance suffisante.

Ce dernier détail est essentiel. Dans du baume ordinaire même réputé neutre, la coupe se décolorerait rapidement. Dans le baume acide, nous avons conservé intactes des préparations depuis plus d'un an.

La méthode précédente s'applique également aux trois autres colorants sulfofuchsinés avec de légères variantes :

Pour la parafuchsine sulfonée, avoir soin de n'employer que le produit purifié à l'alcool amylique. Les doses et les durées des bains seront les mêmes que pour la fuchsine S.

Avec le violet rouge 4RS, on prendra pour le premier bain :

Eau picriquée saturée dans l'eau distillée. . .	9 cc.
Solution de violet rouge 4 RS à 2 p. 100 . . .	1 cc.
Acide acétique à 2 p. 100	V gouttes.

On laissera la coupe 30 à 45 secondes au moins dans le bain.

Avec le violet rouge 5RS, on prendra :

Eau picriquée saturée.	9 cc.
Solution de violet rouge 5 RS à 2 p. 100 . . .	1 cc.
Acide acétique à 2 p. 100	V gouttes.

Laisser 45 secondes à 1 minute au moins la coupe dans le bain colorant.

On procédera pour le reste comme pour la fuchsine S.

Toutes les indications que nous venons de formuler sont, bien entendu, quelque peu relatives; elles peuvent varier suivant la nature du tissu et de la fixation. On peut d'ailleurs, si l'on veut exclusivement étudier le conjonctif, prolonger de beaucoup l'action du bain colorant. Si nous limitons ici sa durée, ce n'est nullement dans la crainte de voir le rouge diffuser sur les tissus, mais bien pour épargner la coloration nucléaire. Comme le bain picro-fuchsiné est acide, les noyaux s'y décoloreraient à la longue. Le temps de 15 secondes à 1 minute que nous indiquons représente les limites dans lesquelles cette décoloration n'est pas à redouter. Si toutefois l'on ne tient pas à la coloration nucléaire, s'il ne s'agit que de colorer exclusivement les parties conjonctives, on peut laisser la préparation plusieurs heures dans le bain colorant, 2, 4, 6 heures et même 24 heures, sans jamais voir le rouge se porter ailleurs que sur le tissu conjonctif. Ce résultat remarquable ne s'obtient qu'avec les corps sulfo-fuchsinés, aucun autre à ce point de vue ne peut les suppléer.

Pour tous ceux qu'il nous reste à étudier, la durée du bain colorant devient une condition importante dont il faut toujours tenir compte.

MÉTHODE II

EMPLOI DES AZOÏQUES ET POLYAZOÏQUES OU MÉTHODE DES PICRO-PONCEAUX

Fixation. — Ce procédé, comme le précédent, peut s'appliquer aux modes de fixation les plus variés : alcool, formol, Zenker, bichromates en général, sublimé, Flemming.

Coloration. — La coloration se fait ici encore en deux

temps : le premier comporte la coloration des noyaux; le second celle du conjonctif. On procède à cet effet comme dans la méthode I en substituant l'un des azoïques ou polyazoïques à la fuchsine S.

Les noyaux seront donc colorés suivant les règles tracées plus haut, soit par l'hématoxyline de Dealafield, soit par l'hématoxyline au fer.

Quant au conjonctif, nous pouvons le mettre en évidence par une foule de colorants énumérés dans notre chapitre général; nous n'avons ici que l'embarras du choix. Après de nombreux essais, nous nous sommes arrêté au ponceau S extra comme étant celui dont l'action se rapproche le plus de celle de la fuchsine S.

Le ponceau S extra doit être celui fabriqué par l'Actiengesellschaft fur Anilinfabrikation de Berlin. C'est une poudre rouge-brun foncé qui doit virer au violet avec SO^4H^2 et précipiter en violet par les alcalis. Il faut se défier des produits qui peuvent être vendus sous des noms similaires et n'ont pas du tout la même composition chimique ni les mêmes propriétés. On prépare une solution de ponceau S extra à 2 p. 100 dans l'eau distillée et on la met en réserve à l'abri de la lumière.

Pour colorer, prendre :

Bac 1. Solution aqueuse picriquée saturée . . . . 9 cc. 1/2
Ponceau S extra-aqueux à 2 p. 100 . . . . 1/2 cc.
Acide acétique à 2 p. 100. . . . . V gouttes.
Lames 15 à 30 secondes.

Bac 2. Eau distillée à laquelle on ajoute 5 à 10 gouttes du bain 1, 3 à 5 secondes.

Bac 3. Alcool à 95°, 30 à 45 secondes. Monter alcool absolu. Xylol. Baume ordinaire.

L'immense avantage de ce colorant, c'est qu'il est indélébile, n'étant impressionné ni par la lumière, ni par les alcalis, ni par les acides, du moins dans les conditions où nous nous plaçons.

Le ponceau S extra a de plus la propriété de teindre légèrement en rouge le protoplasma cellulaire. C'est évidemment l'indice d'une affinité moins absolue que celle de la fuch-

sine S pour le conjonctif, mais pratiquement ce petit défaut n'en est pas un, car il permet d'obtenir sur le protoplasma cellulaire des teintes légèrement orangées qui sont plus visibles, surtout à la lumière du gaz, que les teintes picriquées pures fournies par la méthode précédente.

Le procédé que nous venons de décrire peut se répéter avec toute la gamme des ponceaux que nous avons énumérés. L'un quelconque des ponceaux sulfonés peut être substitué au ponceau S extra et donner avec la solution picriquée de très bons résultats. D'une manière générale, *un azoïque ou polyazoïque quelconque au moins trisulfoné et symétriquement sulfoné* pourra être employé avec succès.

Nous ne croyons pas devoir rapporter ici le titrage spécial de toutes les diverses solutions de picro-ponceaux que nous avons essayées; nous dirons seulement qu'à côté du ponceau S extra, il nous paraît bon de mentionner encore le rouge solide D. Celui-ci, en effet, donne des colorations presque aussi bonnes que celles du ponceau S et de la fuchsine S. Nous recommandons son emploi particulièrement après l'hématoxyline au fer. Le bain colorant sera ainsi composé :

Eau picriquée saturée.	9 cc.
Solution de rouge solide aqueux à 2 p. 100 .	1 cc.
Acide acétique à 2 p. 100	V gouttes.

Laisser la coupe 15 à 30 secondes. Terminer comme pour le ponceau S.

On peut encore se servir, suivant les mêmes préceptes, de :

Ponceau 6 R.
Ponceau 5 R.
Azofuchsine G.
Même azorubine S.

La qualité de ces corps va en décroissant avec leur sulfonation. En général, on réussit avec des solutions au 1/10 dans l'eau picriquée légèrement acide.

La méthode des picro-ponceaux est susceptible d'applications plus étendues; elle peut s'employer en effet avec des pièces fixées aux liquides chromo-osmiés, tels que le liquide

de Flemming, et devient alors une méthode vraiment cytologique.

La difficulté était de trouver ici un bon colorant nucléaire. On peut réussir, en traitant par le ponceau S extra, d'après les règles précédentes, des coupes colorées par l'hématoxyline au fer. Nous avons pu trouver mieux; et l'emploi de colorants basiques d'aniline combinés avec le picro-ponceau S nous a fourni des résultats incomparables.

Voici le procédé : Coupes fixées au Flemming.

Colorer les noyaux dans :

Violet de méthyle 5 B. Solution alcool absolu saturé. .	1/2 cc.
Solution de carbonate d'AzH^3 à 1/300.	9 cc. 1/2.

Laisser la coupe 1 heure, face en bas.

Laver la coupe à grande eau.

Placer la coupe dans le bain de picro-ponceau :

Solution aqueuse ponceau S extra à 2 p. 100	1/2 cc.
Eau picriquée saturée.	9 cc. 1/2.
Acide acétique à 2 p. 100.	V gouttes.

Deux minutes.

Mettre la coupe dans l'eau 3 à 5 secondes.

Alcool à 95°. Très rapidement 5 à 10 secondes. Retirer dès que des nuages violets se dégagent. Verser sur la lame bleue 2 à 3 gouttes d'alcool absolu. Essence de girofle à peine 2 à 3 secondes. Xylol.

Ce procédé donne des colorations d'une intensité et d'une variété de teintes merveilleuses, qu'aucun autre procédé connu ne peut égaler.

On pourrait aussi achever la différenciation avec l'alcool; mais l'expérience nous a montré que, dans ces conditions, les noyaux peuvent se décolorer et ne paraissent en tous cas jamais aussi brillants que lorsqu'on se sert d'essence de girofle. Il y a même avantage à différencier incomplètement avec l'essence de girofle, à passer immédiatement au xylol, et à revenir au besoin à l'essence de girofle si des précipités violets ou des teintes diffuses persistaient sur la coupe.

MÉTHODE III

BLEU DE TOLUIDINE PICRO-PONCEAU OU MÉTHODE CONJONCTIVO-LEUCOCYTAIRE

Fixation. — Alcool Zenker.

Il nous a été impossible jusqu'ici de faire tenir le bleu de toluidine sur des tissus fixés au formol.

Ce procédé n'est qu'une modification des deux précédents, dans lesquels on remplace la coloration nucléaire à l'hématoxyline par celle au bleu de toluidine.

1er Temps. Coloration des noyaux. — La coloration des noyaux se fait de manière différente suivant qu'on a affaire à des tissus fixés à l'alcool ou au Zenker.

a) *Fixation à l'alcool.* — Colorer les coupes collées sur lames dans un bain de bleu de toluidine.

Bleu de toluidine.	1 gr.
Eau distillée	200 gr.

1 à 2 minutes suivant les tissus.

Laver rapidement à l'eau.

Laver à l'alcool absolu pour différencier incomplètement, s'arrêter au moment où les noyaux sont bien fortement colorés et le fond légèrement bleuté.

Réhydrater la coupe dans l'eau quelques secondes.

Placer la lame, face en bas, dans une solution aqueuse de tannin à 1 p. 100, 1/4 d'heure à 1/2 heure.

Laver à l'eau. La coupe est prête à subir la coloration complémentaire.

b) *Fixation au Zenker.* — Sur des pièces au Zenker, le bleu de toluidine ne résisterait pas au bain picriqué qui doit suivre. Il faut ici faire intervenir un mordant et prolonger l'action.

Nous nous sommes arrêté à la formule suivante :

Bleu de toluidine.	1 gr.
Carbonate d'AzH^3.	1 gr.
Eau	100 gr.

Pour effectuer la coloration :

Prendre 9 centimètres cubes de la solution de bleu ainsi préparée, plus 1 centimètre cube de formol à 40 p. 100.

Laisser les coupes collées dans cette solution 12 à 24 heures, mieux 24 heures.

Le lendemain, laver les coupes à l'eau rapidement, laver à l'alcool absolu pour différencier légèrement, en versant simplement à trois reprises de l'alcool absolu sur la lame.. Il faut qu'après cette opération les noyaux restent fortement colorés.

Remettre la coupe 3 à 5 secondes dans l'eau, juste à temps pour l'hydrater à nouveau (nous avons remarqué que si l'on passe directement de l'alcool au tannin, les noyaux ont tendance à se décolorer).

Mettre ensuite la coupe dans solution aqueuse de tannin à 1 p. 100. Laisser 1/4 à 1/2 heure.

Laver à l'eau. La coupe est prête pour la coloration suivante :

2e *Temps. Coloration du conjonctif et du fond.* — Qu'il s'agisse de coupes à l'alcool ou au Zenker ayant subi la coloration nucléaire, comme il est dit ci-dessus, on procède maintenant d'une manière identique.

Mettre la coupe dans le colorant suivant :

Eau picriquée saturée.	8 c.c.
Ponceau S extra à 2 p. 100.	2 c.c.
Acide acétique à 2 p. 100	III gouttes.

Laisser de 3, 4 à 5 minutes suivant les tissus. En général 4 minutes suffisent.

Passer à l'eau distillée rapidement.

Laver à l'alcool absolu.

Xylol, Baume.

En général, s'il s'agit de coupes fixées à l'alcool dont les noyaux se colorent extemporanément, il faudra laisser moins longtemps dans le bain de picro-ponceau ; 3 minutes suffisent dans ce cas.

Il vaut encore mieux se fixer à soi-même le temps nécessaire par une coupe d'essai ; il varie en général de 3 à 5 minutes.

La méthode est délicate et demande une observation

précise des durées des bains; elle donne, bien exécutée, des résultats tout à fait remarquables. Les noyaux sont verts éclatants, le tissu conjonctif rouge vif; les autres éléments dans des teintes dégradées, de l'orangé au jaune.

Aucun procédé ne donne des préparations aussi lumineuses, aussi nettement différenciées, et d'une polychromie aussi agréable à l'œil.

C'est de plus un procédé tout à fait de choix pour la coloration des leucocytes ou dérivés leucocytaires. On peut, en diminuant la durée de la coloration nucléaire, ou en accentuant la différenciation à l'alcool, arriver à colorer par cette méthode les noyaux des leucocytes de toute variété d'une manière presque exclusive. Les foyers d'infiltration leucocytaires sautent ainsi aux yeux à première vue.

MÉTHODE IV

MÉTHODE DES PICRO-BLEUS OU COLORATION CONJONCTIVO-BASALE

Fixation. — Cette méthode réussit avec des tissus fixés à l'alcool, au Zenker, au bichromate acide, au sublimé, au Flemming.

On procède encore en deux temps : coloration des noyaux, coloration du tissu conjonctif. Ce dernier se colore de la même manière quelle que soit la fixation, la coloration nucléaire au contraire varie, et la difficulté, précisément, est de l'obtenir dans chaque cas particulier.

On peut se servir pour colorer le conjonctif, indistinctement, des divers bleus énumérés dans notre chapitre précédent. Nous n'indiquerons ici le dosage que pour deux substances que nous considérons comme les meilleures : le bleu diamine 2B et le noir naphtol B.

Pour l'emploi de ces colorants, il faut d'abord en préparer une solution stable, ce qui n'est pas sans difficulté, car ils sont peu solubles dans l'eau. Nous nous sommes arrêté aux solutions suivantes :

Solution Bl.	Bleu diamine 2 B.	1 gr.
	Glycérine	20 gr.
	Eau distillée	80 gr.

Solution No.	Noir naphtol B.	1 gr.
	Glycérine	20 gr,
	Eau distillée	80 gr.

Pour préparer les solutions :

Mettre 1 gramme du colorant dans un mortier et ajouter la glycérine pendant qu'on broie le mélange; broyer le bleu ou le noir avec la glycérine, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grains ; ajouter ensuite l'eau et continuer à broyer jusqu'à ce qu'on obtienne un mélange bien homogène.

Mettre les solutions en réserve dans des flacons à l'abri de la lumière. Avoir soin d'agiter le flacon, chaque fois que l'on doit s'en servir.

Ces solutions étant prêtes, voici comment l'on procède pour les diverses fixations.

a) *Tissus fixés à l'alcool.* — Colorer les noyaux dans :

Solution safranine nucléaire, saturée alcool absolu.	ÂÂ
Eau d'aniline saturée	

Laisser la coupe collée 1/2 heure, face en bas.

Laver à l'eau.

Laver rapidement à l'alcool à 95° sans chercher à différencier; enlever seulement l'excès de colorant, puis remettre dans l'eau. Il faut que la coupe reste d'un rouge diffus.

La coupe sortant de l'eau est placée dans la solution suivante :

Eau picriquée saturée.	9
Solution *No* ou *Bl*.	1

Laisser la lame environ 3 minutes dans ce bain.

Laver à l'eau rapidement.

Passer immédiatement à l'alcool absolu en versant à trois reprises de l'alcool absolu sur la lame. Xylol. Baume.

Le point délicat est de ne pas trop laver à l'alcool.

La safranine tient faiblement dans ces conditions et se dissout particulièrement dans les alcools hydratés.

b) *Tissus au Zenker.* — Passer les coupes à l'alcool iodé et bien les désioder ensuite.

Faire solution de :

Solution A. .	Carbonate d'AzH^3.	1 gr.
	Eau	270 gr.
	Formol à 40 p. 100	30 gr.

Prendre :

Solution C[1].	Solution A.	8 cc.
	Solution safranine nucléaire alcool absolu, saturée . .	2 cc.

Laisser la coupe sortant de l'eau dans la solution C pendant 24 heures, face en bas. Après ce temps, laver à l'eau.

Laver rapidement à l'alcool à 95°, sans chercher à différencier.

Remettre dans l'eau quelques secondes.

Placer la lame, face en bas, dans le bain colorant :

Eau picriquée saturée.	9
Solution *No* ou *Bl*.	1

Laisser 3, 4, quelquefois 5 minutes, le temps varie suivant les tissus, le temps de 3 minutes, en général, est le minimum, 5 le maximum; alcool à 95° court.

Alcool absolu, xylol, baume.

c) *Tissus fixés au sublimé.* — Passer à l'iode et désioder avec soin.

Colorer les noyaux dans :

Safranine nucléaire, alcool absolu, saturée.	āā
Eau d'aniline saturée	

1 heure au moins.

Ou bien :

Eau d'aniline saturée.
Safranine nucléaire à saturation.

Laisser 3/4 d'heure à 1 heure.

Dans les deux cas laver à l'eau complètement jusqu'à disparition de tout nuage coloré.

Mettre dans :

Solution No.	1/2 cc.
Eau picriquée saturée	9 cc. 1/2.

Laver à l'eau.

Laver et différencier de suite à l'alcool absolu en versant

1. Cette solution C peut servir aussi pour les tissus fixés à l'alcool à condition de n'y laisser les coupes que très peu de temps.

l'alcool absolu sur la lame et non pas en immergeant la lame dans une cuvette.

La safranine résiste mal aux alcools dilués.

Xylol, baume.

d) *Tissus au Flemming*. — Colorer les noyaux dans la solution C, 24 heures ou même 48 heures.

Laver à l'eau.

Mettre dans :

Solution No.	1/2 cc.
Eau picriquée saturée.	9 cc. 1/2.

Laisser 3 à 4 minutes suivant les tissus.

Laver à l'eau 5 à 10 secondes.

Alcool absolu en versant sur la lame. Le rouge se solubilise et la différenciation se fait.

Xylol, baume.

On obtient par ce moyen de bonnes colorations du conjonctif en bleu noir, mais les colorations nucléaires sont médiocres, trop pâles, et le protoplasma cellulaire reste d'un rouge un peu diffus.

Il nous a été très difficile de réaliser simultanément une bonne coloration nucléaire, conjonctive et plasmatique sur des tissus fixés au Flemming.

La solution ordinaire de safranine, eau d'aniline, colore peu les noyaux et donne sur le protoplasme des teintes brunes opaques, résultant de ce fait que les picro bleus ou picro noirs ont une certaine affinité pour les granulations plasmatiques chromo-osmiées et tendent toujours à colorer plus ou moins le protoplasme des cellules.

Après bien des tentatives infructueuses, nous sommes arrivé à constater que les alcalis seuls peuvent ici nous venir en aide.

Les formules qui nous ont donné le meilleur résultat sont les suivantes :

Sapo. Venetus	0,20 centigr.
Eau distillée	100 gr.

Prendre :

Solution précédente	āā
Solution safranine nucléaire, alcool absolu. . . .	āā

Laisser, dans ce mélange, 12 heures, la coupe collée sur lame; avoir soin de coller la coupe avec la gélatine bichromatée de Henneguy en buvardant.

Ou bien :

Solution de potasse à 1/10 000	}	ãã
Solution safranine nucléaire, alcool absolu, saturée.	}	

Laisser la coupe collée face en bas, de 3/4 d'heure à 3 heures.

Dans les deux cas laver à l'eau, jusqu'à ce qu'aucun nuage coloré ne se dégage.

Placer les coupes dans :

Solution No.	1/2 cc.
Eau picriquée saturée.	9 cc. 1/2.

Laisser 3 minutes.

Laver à l'eau 5 à 10 secondes.

Alcool absolu. Verser trois fois sur la lame.

Essence de girofle rapide, 5 à 10 secondes.

Alcool absolu, xylol, baume.

Avoir soin de bien laver au xylol, car s'il reste de l'essence de girofle, la différenciation continue.

On peut enfin se servir de la méthode nucléaire au Magenta, mais en prenant certaines précautions.

Le Magenta, en effet, fait l'office de mordant à l'égard des noirs et bleus et polyazoïques, de sorte qu'en procédant par la voie ordinaire employée dans la méthode du picro-indigo carmin, on obtient une teinte violacée opaque et diffuse. Pour avoir une bonne différenciation, il faut employer un moyen détourné qui consiste à faire occuper par l'acide picrique le protoplasme cellulaire avant qu'il ne soit mis en contact avec le bleu.

Colorer les noyaux dans :

Solution alcoolique saturée Magenta. . . .	1/2 cc.
Carbonate d'AzH^3 à 1/300.	9 cc. 1/2.

1/4 d'heure à l'étuve ou 24 heures à froid.

Laver à l'eau.

Mettre dans eau picriquée saturée la coupe collée, face en bas, 3 minutes.

Laver à l'eau.

Passer à l'alcool à 95° où le rouge se solubilise. Ne pas prolonger ce bain et l'interrompre avant différenciation complète. Remettre la coupe encore rouge dans eau 5 secondes, puis dans :

Solution No.	1/2 cc.
Eau picriquée saturée	9 cc. 1/2.

1 minute, ou un peu plus (à voir suivant les tissus).

Laver à l'eau.

Alcool absolu rapide, essence de girofle, alcool absolu, xylol.

En somme, le procédé consiste à différencier partiellement la coupe dans l'eau picrique et l'alcool avant de la soumettre au bain de picro noir ou de picro bleu.

Dans ces conditions le protoplasme reste jaune, les noyaux rouge intense, et le conjonctif bleu noir.

Nous arrêterons ici l'énumération de nos procédés qui peuvent évidemment s'étendre bien davantage.

A la place du bleu diamine 2B ou du noir naphtol B, on peut en effet employer l'un quelconque des bleus sulfonés énumérés dans notre chapitre général. Nous recommandons particulièrement le bleu diamine 3B qui réussit très bien en solution picrique à 1/2, à 1 p. 10.

Le bleu pur diamine A donne des teintes bleu clair très agréables à l'œil, mais peut-être moins tranchées que les bleus plus foncés. Il s'emploie en mélange picriqué dans les mêmes proportions que le bleu diamine 3B.

Enfin, à mesure que la sulfonation diminue, avec des corps tels que le bleu diamine BX ou le noir diamine BH, l'électivité pour le tissu conjonctif devient de moins en moins précise.

SYSTÈME NERVEUX

Il est nécessaire de faire une remarque au sujet du système nerveux, pour ce qui a trait à l'emploi des picro-ponceaux et des picro-fuchsines. Sur les moelles ou les cerveaux simplement chromés, l'électivité de ces colorants disparaît,

car ils teignent également en rouge la névroglie et les cylindres-axes. Il n'en est plus de même si les tissus ont été à la fois chromés et cuivrés par le mordant névroglique de Weigert.

Dans ces conditions, la fuchsine S et ses homologues donnent encore de parfaites élections sur le conjonctif qui se teint en rouge vif, tandis que la névroglie reste jaune orangé ainsi que le cylindre-axe. On a donc, par ce fait, sous la main, un excellent procédé de coloration élective des différents éléments constitutifs du système nerveux.

Les picro-ponceaux, au contraire, ne réussissent pas, même sur les moelles cuivrées. Ils colorent simultanément la névroglie, le conjonctif et le cylindre-axe. Ce dernier peut être mis en évidence d'une manière très nette par le procédé suivant :

Préparer la moelle au Marchi.

Colorer ensuite au picro-ponceau S extra comme dans la méthode II.

La myéline paraît brune, la graisse noire, le cylindre-axe rouge vif, la névroglie et le conjonctif de même.

Telles sont, en résumé, les diverses matières colorantes nouvelles et les méthodes dont nous proposons l'emploi.

Certes, on pourra trouver d'autres réactifs du conjonctif, mais ils viendront sans doute se ranger dans la catégorie des substances que nous avons étudiées, et confirmer les lois générales que nous avons établies.

BIBLIOGRAPHIE

1. F. Curtis et P. Lemoult. Sur l'affinité des matières colorantes artificielles pour le tissu conjonctif. (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 13 juin 1905, n° 24, p. 1606; — *Soc. de Biol.*, 24 juin 1905.)
2. Unna. Neue Untersuchungen uber Kollagenfärbung. (*Monatshefte für praktische Dermat.*, 1902, t. XXXIV, n° 8.)
3. Mallory. *The journal of exp. Medicine*, t. V. 1900-1901, p. 15.
4. Van Gieson. *Zeitschr. für Wiss. Mik.*, 1896, p. 344.
5. Hansen. Eine zuverlässige Bindegewebsfärbung. (*Anatomischer Anzeiger*, t. XV, 1898-1899, p. 151.)
6. Zachariadès. Sur la structure de la fibrille élémentaire du tendon. (*Laboratoire d'histologie du Collège de France*, 1903.)
7. Dubreuil. Le picro-bleu, note sur l'emploi de ce réactif pour la coloration spécifique des fibrilles conjonctives. (*C. R. de l'Association des Anatomistes*, VI° session, Toulouse, 1904, p. 62.)

III

DIARRHÉE CHRONIQUE DES PAYS CHAUDS AVEC ANÉMIE EXTRÊME. — AUTOPSIE

PAR

François MOUTIER

Interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE Dr MATHIEU)

Il est rare d'observer, dans nos contrées, les entéro-colites aiguës des pays tropicaux ou sub-tropicaux; il est assez fréquent d'y examiner, en revanche, les diarrhées chroniques, la *sprue* des auteurs anglais, qui succèdent trop souvent à ces lésions de l'intestin. Néanmoins, on n'a pas assez souvent la possibilité d'étudier complètement de tels cas, surtout avec examen *post mortem* pour que cette note ne présente pas un certain intérêt.

Observation. — Le malade que nous avons pu suivre pendant plusieurs mois n'alla cependant pas bien loin pour contracter sa maladie. A l'âge de 19 ans, il s'engageait comme soldat et gagnait l'Algérie; 32 ans plus tard, âgé de 51 ans, il entrait dans le service de notre maître, M. le Dr Mathieu.

Dans l'intervalle, ce fut toujours un invalide; de fait, son histoire est concise. On ne relève rien dans ses antécédents héréditaires; il est né à Metz, et sa santé ne laissa rien à désirer jusqu'au moment où il entra au service militaire. Le début des accidents fut brutal; il avait séjourné 20 mois en Algérie, et se trouvait aux environs de Bougie. Il avait mangé de bon appétit le soir, sans excès, nous dit-il, quand dans la nuit le prirent des gargouillements intestinaux et de légères coliques bientôt suivies d'une dizaine de selles successives.

Les matières évacuées sont liquides, jaunâtres; il s'y mêle environ un verre à liqueur de sang rouge; aucune scybale n'est rejetée. Quelques douleurs, un peu de ténesme rectal complètent cet ensemble symptomatique. Aucun des camarades du malade ne présenta d'ailleurs la moindre indisposition.

Soigné aussitôt à l'hôpital militaire, Gr... vit cet état se poursuivre pendant un mois et demi environ; on le rapatria. A son arrivée en France, la diarrhée s'arrêta spontanément. Il avait de quatre à cinq selles par jour, mucoïdes, sanguinolentes, occasionnant peu d'épreintes; leur émission n'amenait pas de soulagement marqué.

Depuis lors, c'est-à-dire depuis 30 ans, le malade qui a exercé de façon intermittente le métier de plâtrier, a vu survenir par intervalles des phénomènes analogues. Ceux-ci s'installent par périodes durant quelquefois peu de jours, parfois quelques semaines, laissant à Gr... des intervalles de calme qui varient de 2 mois à 1 an.

Après chaque poussée, le malade se trouve affaibli et anémié; il a perdu progressivement de son poids. Il entre à Andral le 4 janvier 1904.

La dernière crise a pris place entre juillet et novembre 1903; les selles se reproduisaient de cinq à dix fois par jour; elles étaient jaunes, très liquides, renfermant une quantité moyenne de glaires (un verre à liqueur à chaque défécation), quelquefois striées de sang. Le poids a baissé de 17 kilos lors de cette dernière crise. Il convient de remarquer que les caractères des matières se sont modifiés; elles sont plus spumeuses que jadis, plus liquides aussi, le sang y est beaucoup plus rare; elles sont moins fréquentes, et enfin, les coliques parfois violentes qui les accompagnent se calment aussitôt après l'évacuation.

Ce qui frappe chez ce malade, c'est la pâleur du tégument; l'anémie est extrême; les lèvres sont complètement décolorées; la faiblesse est telle que tout mouvement est pénible.

Gr... reste au lit presque sans cesse; son caractère est inégal, souvent irascible; l'essoufflement est facile, les palpitations sont fréquentes.

Cependant, l'appétit est conservé; d'autre part, jamais, il n'y a eu de vomissements, et la durée de la traversée digestive, éprouvée par le carmin, s'est révélée normale.

Nous serons brefs sur le séjour du malade à l'hôpital et sur sa mort. Il présenta des alternatives de diarrhée et de constipation légère; dans le premier cas, les selles ne furent jamais bien nombreuses en somme, de deux à trois d'après nos relevés quotidiens. Peu douloureuses, elles donnaient issue à peu de matières en général; celles-ci liquides et jaunes, rarement, très rarement striées de sang. Vers la fin de sa vie, Gr... présenta d'ailleurs des selles, pâles sans doute, et un peu glaireuses, mais moulées et à peu près normales.

Tous les organes étaient sains; la rate ne se percevait point; le foie mesurait 10 centimètres et ne débordait point les fausses côtes, le cæcum était un peu sensible. Le pouls battait 70 fois en moyenne par

minute; l'évolution fut apyrétique. Mais ce qui fut surprenant, étant donné l'anémie, ce fut justement cette survie extraordinaire.

A partir de juillet 1904, on nota fréquemment de la somnolence; enfin en octobre, l'extraction d'une dent ayant été pratiquée, il survint une abondante hémorragie. Ce fut le dernier coup : le malade languit depuis lors, et succomba progressivement au début de novembre. Un seul point retiendra notre attention; le matin de sa mort, il éprouva dans l'abdomen des coliques atroces, sans évacuation, dont la cause n'a pas été éclaircie.

On eut l'occasion d'appliquer maints traitements : ipéca, nitrate d'argent, kokam peroxyde de magnésium, etc. Ces médications produisirent des améliorations passagères; nous n'y insisterons point.

L'autopsie fut pratiquée 30 heures après le décès. On était frappé par la maigreur et l'état d'atrophie de tous les organes, spécialement de l'appareil digestif; il y avait néanmoins une certaine surcharge graisseuse de l'épiploon et du cœur. Mais le tractus intestinal était réduit à des proportions étonnantes.

Dans la bouche, le pharynx et l'œsophage, il ne se trouvait rien à noter, si ce n'est la pâleur des muqueuses. L'estomac et l'intestin sont blancs; la muqueuse est lisse, les villosités ne se voient que peu; elles sont comme abrasées; nulle part cependant, on ne note d'ulcération si minime soit-elle. Il n'existe non plus ni cicatrices, ni dilatations, ni invaginations, ni plaque de péritonite, ni zone d'hyperhémie.

La grande courbure de l'estomac mesure selon son bord 29 centimètres; et la hauteur de la face antérieure de cet organe, mesurée sur le point le plus large compris entre les deux bords, est simplement de 6 centimètres. L'intestin grêle et le côlon sont gros comme le pouce; le diamètre extérieur du côlon transverse est de un centimètre. Quant à la longueur de ces organes, elle est de 120 centimètres pour le gros intestin, de 7 mètres pour l'intestin grêle.

Le foie, les reins, la rate, le cœur, sont décolorés également, leurs poids sont à peu près normaux ainsi qu'en témoigne ce tableau :

	gr.		gr.
Foie	1 560	Rein droit	150
Rate	135	Rein gauche	130
Pancréas	100	Capsule surrénale droite	008
Cœur	460	Capsule surrénale gauche	009

Le côlon renfermait quelques matières liquides et jaunes; on n'y a pas trouvé de parasites.

Du vivant de Gr..., l'examen des fèces fut pratiqué sur la plaque chauffante de Malassez; on y vit nettement quelques amibes semblant pouvoir se rapporter à l'*amœba coli;* elles étaient seulement très peu nombreuses.

Tous les organes ont été examinés, nos recherches ayant porté

plus spécialement sur les altérations spéciales au tube digestif et sur les modifications possibles des organes hématopoïétiques.

Altérations du tube digestif. — Dans l'estomac, dont les plis sont en partie effacés, l'épithélium est complètement abrasé. Çà et là on retrouve des cellules isolées, mais par endroits il n'en subsiste aucun vestige.

De plus, l'épithélium du canal des glandes est détaché sur une grande hauteur, de sorte que la muqueuse, sur une coupe, figure une suite de cupules assez largement ouvertes du côté de la surface libre, privée de son épithélium. Ces lésions sont d'autant plus accentuées qu'on se rapproche davantage du pylore. Il y a une grosse infiltration leucocytaire, sur laquelle nous reviendrons plus loin du reste; elle occupe deux zones, l'une à la face interne de la muscularis mucosæ, l'autre vers la surface; l'accumulation des éléments lymphatiques est moindre entre les culs-de-sac glandulaires, ceux-ci sont cependant un peu étranglés. Il n'y a pas d'abcès dans la muqueuse, bien que les leucocytes forment de vrais points folliculaires. L'infiltration de la sous-muqueuse est faible. Les capillaires ne sont pas dilatés, il n'y a pas de tissu fibreux, la musculature est normale.

Dans l'intestin, les lésions sont les mêmes sur toute la longueur du trajet; notons cependant que l'infiltration leucocytaire est un peu moins marquée au niveau de l'intestin grêle que dans les tuniques de l'estomac ou du gros intestin.

Là où il y a normalement des villosités, on constate que celles-ci sont atrophiées, filiformes, couchées comme des épis, totalement dépourvues d'épithélium.

Mais ici, en général, l'épithélium est enlevé par placards de 5, 8, 10 cellules, se colorant bien le plus souvent, et formant, dans les replis de la muqueuse, un magma où se mêlent avec les débris de l'intestin des produits de la digestion et des amas microbiens. Les glandes de Lieberkühn sont atrophiées; leur épithélium est disloqué sur une hauteur variable, quelquefois même enlevé complètement; le tube glandulaire n'existe plus alors qu'à l'état virtuel, en quelque sorte. En d'autres endroits, les cellules glandulaires ont un noyau qui ne se colore plus.

Les follicules clos sont énormes, mais ils ne forment pas à proprement parler d'abcès. En quelques points cependant, il y a une véritable ulcération microscopique, le follicule se trouvant au niveau de la muqueuse très altérée, et s'ouvrant directement dans le tube intestinal. Mais là non plus, les leucocytes ne présentent de dégénérescence.

Ajoutons, pour en finir, que le pancréas nous a paru normal, en dehors d'un peu de sclérose interstitielle. Les capillaires du foie étaient dilatés; il y avait une légère infiltration des espaces de Kiernan, et dans les capillaires, çà et là, quelques hématies nucléées, rares du reste.

Les reins présentent un peu de sclérose diffuse, surtout au niveau de la couche corticale; les capillaires de la région médullaire sont dilatés. Il n'y a rien à signaler du côté des capsules surrénales.

Modifications des organes hématopoïétiques. — Nous avons à dessein réservé pour la rapprocher de l'examen des ganglions, de la rate et de la moelle osseuse, l'étude du sang, poursuivie pendant plusieurs mois chez notre malade.

L'anémie était extrême; et la formule sanguine se modifia peu pendant toute l'année 1904, ainsi que les examens répétés plusieurs fois par mois purent nous en convaincre. Le chiffre des globules rouges oscilla entre 400 000 et 1 000 000, ce chiffre dernier ayant été atteint à la suite d'injections de sténo-fer « Lumière ». On peut se demander comment un milieu organique aussi pauvre pouvait subvenir aux besoins de la nutrition; c'est que la valeur globulaire était extrêmement augmentée, et de l'analyse que M. le Dr Joly voulut bien nous faire le très grand honneur d'effectuer, ainsi que de nos propres recherches, il résulte que la valeur propre de chaque globule était de 1,65 au lieu de l'unité normale.

Le chiffre des globules blancs était normal, au début du moins, puisque l'on en comptait de 8 à 11 000. Vers la fin de la maladie, il se révéla un certain degré de leucopénie en même temps que la formule leucocytaire se modifiait. A l'origine, en effet, il y eut une lymphocytose extrêmement nette, les grands mononucléaires étaient, d'autre part, absents ou exceptionnels, les éosinophiles et les autres formes manquant absolument.

A mesure que la faiblesse et la cachexie faisaient des progrès, nous avons pu voir les polynucléaires augmenter, les éosinophiles apparaître, les mononucléaires atteindre au lieu de zéro ou un, de 3 à 3,50, les mastzellen se rencontrer parfois, et enfin, le chiffre des hématies nucléées, toujours fluctuant et faible, augmenter cependant. Une fois seulement l'on nota de rares myélocytes neutrophiles (2 pour 400 leucocytes); quant aux hématoblastes, on en comptait de 80 à 100 000 par millimètre cube.

Enfin, les globules nains furent toujours nombreux.

Mais deux analyses, faites la première à une date assez éloignée, la seconde quatre jours avant l'issue fatale, traduiront simplement cette évolution.

22 juin 1904.

Globules rouges	900 000	par mm. c.
— blancs	10 000	—
Hématies nucléées	50	—
Lymphocytes.	75	p. 100.
Polynucléaires.	24	—
Mononucléaires	1	—

6 novembre 1904.

Globules rouges	480 000	par mm. c.
— blancs	4 000	—
Hématies nucléées	78	—

Lymphocytes	51,50	p. 100.
Polynucléaires	46,50	—
Éosinophiles	1	—
Mononucléaires	1	—

La moelle osseuse a été examinée sur frottis de la substance extraite de la diaphyse fémorale. Il y avait prédominance des myélocytes neutrophiles et basophiles ; on observait quelques éosinophiles, des plasmazellen et un ou deux lymphocytes.

A l'examen du ganglion, on est frappé tout d'abord par l'atrophie considérable des masses folliculaires qui se confondent d'emblée avec le réseau caverneux. Il y a un peu plus de tissu conjonctif que normalement ; il est réparti en bandes scléreuses découpant le système caverneux. A la périphérie, au niveau des sinus se distinguent de petites hémorragies. On voit quelques hématies nucléées ; les globules rouges présentent d'ailleurs des altérations sur lesquelles nous insisterons à propos de la rate.

Les lymphocytes et les moyens monos abondent ; il y a quelques macrophages plus nombreux que dans la rate ; en revanche, les plasmazellen sont moins nombreuses. On distingue quelques cellules germinatives.

Les éosinophiles sont abondants, mais moins que dans la rate. Il y a d'abondants neutrophiles ; enfin signalons surtout la présence de mastzellen abondantes aussi bien dans les fentes lymphatiques que dans les travées de sclérose. Leur masse se distingue facilement, formant un bloc de granulations intensément colorées avec métachromasie sur les coupes traitées par l'éosine-orange bleu de toluidine, après fixation au réactif de Dominici. Dans la rate, ce qui attire de suite l'attention, tant par son intérêt immédiat que par la similitude de processus avec le ganglion, c'est la faible individualisation des corpuscules de Malpighi, peu nets et peu apparents.

Dans l'intérieur de ces glomérules, on rencontre, en tant qu'éléments anormaux, quelques polynucléaires éosinophiles et un nombre assez considérable de plasmazellen.

Les hématies sont très inégalement réparties dans la rate ; en quelques points, elles sont si nombreuses que leur accumulation donne l'impression d'une suffusion hémorragique ; en ces points, du reste, il y a de la fibrine enserrant dans un réticulum les divers éléments de la coupe.

Les globules sont inégaux et de teinte et de taille; les formes grandes dominent et sont colorées en orangé. Toutes ces formes sont fragiles; à côté d'éléments intacts, parfaitement fixés, on voit, surtout parmi les hématies orangées, des éléments plus ou moins grenus, chiffonnés. Il y a même des globules à centre incolore et à périphérie seule teintée.

Il y a un nombre assez grand d'hématies nucléées; les unes sont du type normoblastique, d'autres du type des érythrocytes incolores de Löwit.

Les polynucléaires éosinophiles abondent; on distingue quelques très rares myélocytes éosinophiles et neutrophiles.

En dehors des lymphocytes et des moyens monos, il existe un nombre notable de plasmazellen. On aperçoit quelques macrophages renfermant du pigment ocre. Il n'y a pas de mégacaryocytes.

Il est enfin intéressant de noter quels éléments infiltraient les tuniques des voies digestives. Il convient encore de séparer l'étude de l'estomac de celle de l'intestin.

Dans l'estomac, les lymphocytes et les mononucléaires forment une grosse majorité; mais les plasmazellen sont également en très grand nombre, et une forte quantité de polynucléaires éosinophiles se distinguent parmi elles. On ne voit ni dans la muqueuse, ni dans la sous-muqueuse de mastzellen à type de clasmatocyte.

Dans l'intestin, on note encore les mononucléaires et les lymphocytes, mais les éosinophiles sont plus abondants que dans l'estomac; il y a des polynucléaires ordinaires disséminés çà et là. Les plasmazellen abondent, il y en a même dans le tissu sous-muqueux, où se voient en grand nombre des mastzellen, passant çà et là au type clasmatocyte.

Des mastzellen se trouvent également dans l'infiltration lymphoïde de la sous-muqueuse, dont l'aspect rappelle alors par endroits ce que révélait une coupe de ganglion.

En somme, que notre malade ait débuté par une dysenterie vraie, ou par une entéro-colite d'origine indiscernable maintenant, une sprue secondaire survint, caractérisée par une anémie extraordinaire, par des modifications intenses de la muqueuse digestive. Ces altérations sont du reste plus notables par leur étendue que par leur profondeur. Il est même à signaler l'absence des lésions de la bouche. Cependant bien conformes à notre diagnostic se trouvent l'évolution des selles, la cachexie progressive après un certain âge comme cela se produisit chez notre malade décédé à 52 ans.

L'évolution de la maladie ne saurait nous surprendre; du reste, chaque globule rouge ayant augmenté sa richesse en hémoglobine, il y eut en quelque sorte une adaptation fonctionnelle nouvelle.

Néanmoins, et c'est là peut-être le principal intérêt de cette observation, les anémies où se constatèrent 400 000 globules rouges seulement sont des raretés, presque des curiosités. Bezançon et Labbé rapportent, d'après Malassez, dans leur Traité d'hématologie, le chiffre de 700 000 hématies comme minimun observé dans ces cas de diarrhée. La valeur globulaire de 1,67 est d'autre part remarquablement forte.

Enfin de l'étude approfondie des organes hématopoïétiques, on peut formuler les conclusions suivantes.

Il y a dans chacun de ces organes un certain degré de réaction; mais sans que l'on puisse à proprement parler diagnostiquer de réaction myéloïde ou lymphoïde.

Cet ensemble n'est ni exceptionnel, ni contradictoire; dans les états anémiques prolongés, on a déjà signalé ces réactions faibles, mais existant un peu au niveau de tous les centres de l'hématopoïèse.

Du reste il est possible que si la survie se fût manifestée, la réaction se fût modifiée, ainsi que le laisse supposer l'évolution de la formule sanguine.

En tous cas, ce que l'on relève surtout, ce sont les traces d'une infection profonde et chronique, dont fait preuve l'abondance des mastzellen dans les tissus et les ganglions.

Il convient enfin d'attirer l'attention sur l'hémophilie qui précipita les derniers moments.

Ajoutons que nous n'avons pas rencontré les lésions du pancréas signalées par Bertrand et Fontan. (*De l'entéro-colite chronique endémique des pays chauds*, Paris, 1887.)

Cette observation montre une fois de plus tout l'intérêt qu'il y aurait à analyser minutieusement les réactions sanguines et lymphatiques, aussi bien dans les vaisseaux et les organes vasculaires que dans l'intimité même des tissus malades.

Nous n'avons pas rencontré dans la littérature de cas analogue où semblable examen ait été pratiqué.

ERRATUM

L'explication de la planche X, relative au mémoire de M. Odier, paru dans notre précédent numéro (p. 503), ayant été omise par suite d'une erreur de mise en pages, nous la reproduisons ci-dessous :

FIG. 1 et 2. — Régénération des terminaisons motrices chez le cobaye, par bourgeonnement, aux dépens du nerf, 30 et 45 jours après la section du sciatique. Préparation au chlorure d'or, 450 diamètres.

FIG. 3. — Régénération des terminaisons motrices chez le cobaye, sur place, par dégénérescence partielle et régénération avec le concours du tissu musculaire. Préparation au chlorure d'or, 450 diamètres.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Traité des maladies de l'estomac, par le Dr **Maurice Soupault.** 1 vol. in-8° de 880 pages avec 111 figures noires et coloriées dans le texte. (Paris, J.-B. Baillière et fils, 1904.)

Cet ouvrage posthume de notre regretté collègue Soupault est avant tout destiné au praticien. Aussi la partie clinique, la séméiologie et la thérapeutique y sont-elles l'objet des principaux développements. Néanmoins l'anatomie pathologique est décrite d'une façon fort claire, et cette description est facilitée par de nombreuses figures. Dans la partie séméiologique se trouvent exposées aussi nombre de questions intéressant la biologie, notamment le chimisme stomacal, à propos duquel les diverses réactions de chimie clinique sont décrites avec un grand luxe de figures en couleurs.

Ce livre honorera la mémoire de son auteur qui lui avait consacré tous ses soins jusqu'à son dernier jour.

C. A.

Diagnostic et séméiologie des maladies tropicales, par **R. Wurtz**, professeur agrégé, chargé de cours à l'Institut de Médecine coloniale de la Faculté de Médecine de Paris et **A. Thiroux**, médecin-major de 1re classe des troupes coloniales. — 1 vol. gr. in-8°, de 542 pages, avec 97 figures en noir et en couleurs. (Paris, Masson et Cie, éditeurs, 1905.)

Il existe un certain nombre de traités des maladies des pays chauds. Cet ouvrage ne fait pas double emploi avec eux, car il traite exclusivement de diagnostic et de séméiologie. Les auteurs se sont attachés à donner, avec précision et détails, tous les caractères qui permettent de faire le diagnostic des maladies tropicales, souvent fort délicat, surtout pour les médecins peu familiarisés avec elles.

Aussi indiquent-ils d'abord, outre les principaux symptômes de chaque maladie, les procédés de laboratoire et notamment les procédés bactériologiques, qui permettent d'en établir avec certitude la nature

spécifique. Ajoutons que MM. Wurtz et Thiroux n'ont pas manqué d'indiquer aussi les maladies cosmopolites qu'on peut rencontrer sous les tropiques comme ailleurs et qu'il n'importe pas moins de reconnaître et de distinguer des maladies spéciales aux pays chauds.

Une deuxième partie de l'ouvrage est consacrée à l'exposé des symptômes des maladies tropicales, groupés par appareil et par organe, Il est donc facile au praticien, en présence du malade, de s'orienter et de remonter du symptôme observé à la description de la maladie et aux procédés propres à en établir le diagnostic.

De nombreuses figures indiquent les lésions, l'aspect des malades, les parasites pathogènes, c'est-à-dire les principaux éléments de diagnostic. Les caractères des parasites sont résumés en plusieurs tableaux, et une table alphabétique permet de trouver rapidement, dans les différentes parties de l'ouvrage, tous les renseignements nécessaires sur un symptôme ou une maladie. On voit que rien n'a été négligé par les auteurs pour faire de cet ouvrage un livre complet et pratique.

C. A.

Glycogénie et alimentation rationnelle au sucre, par **MM. J. Alquier et A. Drouineau**. 2 vol. in-8, de 301 et 421 pages, avec figures et graphiques. (Paris et Nancy, 1905, Berger-Levrault et Cie, éditeurs.)

Cet ouvrage est consacré à une question physiologique fort intéressante, dont sont issues de nombreuses applications à l'hygiène alimentaire. Le sujet est traité par MM. Alquier et Drouineau à l'aide des documents déjà publiés en grand nombre par divers auteurs, auxquels ils ont ajouté leurs propres recherches.

Après une étude succincte de la chimie des sucres et de leur classification, l'histoire de la glycogénie animale est exposée dans son ensemble : la formation du glycogène, l'utilisation des sucres directement assimilables, la formation du glycose aux dépens du glycogène, des graisses, des substances azotées sont étudiées tour à tour. Puis vient l'exposé des recherches faites dans ces derniers temps sur le rôle du sucre dans la production de la chaleur animale et de l'énergie musculaire. Les importantes recherches de M. Chauveau, établissant que l'énergie dépensée par le travail musculaire est essentiellement fournie par la combustion des hydrates de carbone, sont l'objet des développements qu'elles méritaient, ainsi que les expériences sur l'ergographie du sucre, sur les résultats obtenus par l'alimentation sucrée chez les soldats.

Passant aux applications pratiques, MM. Alquier et Drouineau font voir l'utilité du sucre dans l'alimentation de l'armée, des ouvriers, des diverses classes sociales. Ils consacrent un chapitre à la place du sucre

dans la thérapeutique courante, dans l'alimentation des fébricitants, des convalescents, des anémiques, et à son emploi dans l'accouchement. Ils indiquent les contre-indications de l'alimentation sucrée.

Enfin une partie importante de l'ouvrage est consacrée à la question du sucre dans l'alimentation du bétail et aux moyens pratiques et économiques d'en tirer le meilleur parti.

C. A.

Bactériologie du sang (Die Bakteriologie des Blutes), par le **D[r] Canon.** 1 vol. in-8, de 250 pages. (Iéna, G. Fischer, 1905.)

Après un exposé de la technique qu'il convient d'employer pour la recherche des microbes dans le sang pendant la vie, l'auteur fait un exposé détaillé des travaux entrepris dans chaque maladie, en particulier, sur la présence des parasites dans le sang.

Cette étude analytique, qui renferme un nombre considérable de documents, est suivie d'une étude générale synthétique sur la question de la bactériémie. Des chapitres spéciaux sont consacrés aux portes d'entrée des microbes, au sort des bactéries qui ont pénétré dans le sang, aux voies de sortie que représentent pour elles les sécrétions et excrétions, aux métastases, aux infections localisées d'origine hématogène.

Un index bibliographique important termine cet ouvrage, qui, en raison du grand nombre de matériaux qu'il rassemble, sera consulté avec fruit, non seulement par les bactériologistes et les expérimentateurs, mais aussi par les cliniciens soucieux d'assurer leur diagnostic par les recherches du laboratoire.

C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.

17e Année. Novembre 1905. N° 6.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

SUR LES LÉSIONS BRONCHO-PULMONAIRES DE LA SYPHILIS TERTIAIRE

PAR MM.

A. CADE et A. JAMBON

Chef de laboratoire à la Faculté de médecine de Lyon; Interne des hôpitaux de Lyon.

Les lésions broncho-pulmonaires, liées à la syphilis tertiaire, soit chez l'enfant soit chez l'adulte, méritent de retenir l'attention, lorsqu'on a la bonne fortune de les rencontrer, d'autant plus que leur rareté ne permet qu'exceptionnellement leur étude. A l'heure actuelle ces lésions tertiaires broncho-pulmonaires ont été maintes fois décrites, et leurs stades évolutifs ont pu être notés et suivis avec soin, particulièrement chez l'enfant. Néanmoins, malgré ces recherches, il reste encore bien des points obscurs. C'est ce qui ressort de la lecture attentive des travaux publiés sur cette question ou des articles de dictionnaires et de traités qui lui sont consacrés.

On s'accorde généralement à admettre divers types de lésions, dont plusieurs peuvent se trouver réunies sur un même poumon ou chez un même malade, et dont la plupart ne sont que des stades successifs, des aspects variés, réalisés soit par la localisation plus ou moins prédominante sur

telle ou telle portion de l'arbre respiratoire, soit par l'évolution plus ou moins lente ou rapide des altérations provoquées dans cet appareil par l'agression spécifique.

Chez l'adulte, et aussi chez l'enfant, la sclérose ou les gommes et, plus souvent, l'association de l'une et des autres constituent le type de lésion le plus habituel de la syphilose tertiaire du poumon. Mais on peut, surtout chez le nouveau-né, rencontrer en outre, et parfois à l'état isolé, des stades antérieurs : c'est ainsi qu'on trouve décrites, particulièrement par Balzer et Grandhomme, des altérations broncho-pneumoniques caractérisées par une association d'inflammation et de congestion, avec desquamation épithéliale accusée et lésions vasculaires et interstitielles très notables. C'est ainsi encore que Depaul a décrit, chez le jeune hérédo-syphilitique, une lésion qui marquerait une étape de plus dans la voie de la syphilisation pulmonaire, lésion lobulaire ou pseudo-lobaire à laquelle ses caractères physiques devaient faire attribuer par Virchow le nom de *pneumonia alba*.

Ces stades initiaux ont été observés à titre exceptionnel chez l'adulte : Virchow a bien décrit chez l'adulte, parmi les lésions pulmonaires spécifiques, une induration brune indépendante de toute altération cardiaque, lésion qui semble devoir être rapprochée de la congestion avec splénisation décrite dans le poumon du nouveau-né syphilitique. En outre Vierling[1] et Malassez ont chacun rapporté un cas de pneumonie blanche syphilitique chez l'adulte. Nous n'avons trouvé trace, au cours de nos lectures, d'aucune autre observation d'une semblable hépatisation survenant à un âge un peu avancé. Et même avons-nous vu Mauriac élever des doutes sur la légitimité du cas de Vierling ou plutôt sur la légitimité du diagnostic de la nature de la lésion, en se demandant s'il ne s'agissait pas d'une broncho-pneumonie simple provoquée par une trachéotomie. En effet, ici, suivant la relation que donne Mauriac de cette observation, les accidents broncho-pneumoniques

1. VIERLING, *Deutsche Archiv*, 1878.

survinrent brusquement après une trachéotomie pratiquée pour un rétrécissement de la trachée, et la mort arriva au bout de quatre jours. A l'autopsie Vierling trouva une infiltration blanche dans la moitié inférieure des deux poumons. L'histologie permit de constater qu'il s'agissait d'une pneumonie desquamative : les alvéoles étaient remplis par de grandes cellules épithéliales devenues granuleuses. Dans le tissu interalvéolaire existait une infiltration de petites cellules groupées autour des vaisseaux. Les constatations histologiques ne permettaient pas, on le voit, d'affirmer en toute sécurité la spécificité d'une lésion, dont les conditions d'éclosion et la date d'apparition étaient d'autre part bien faites pour susciter des doutes à cet égard.

Quelle que soit la valeur à attribuer à l'observation de Vierling, il ressort avant tout de ce rapide exposé, que la pneumonie blanche de Virchow est une lésion absolument exceptionnelle chez l'adulte. Chez lui on peut trouver et on trouve fréquemment, suivant M. le professeur Tripier [1], des altérations histologiques analogues à celles de la *pneumonia alba* du nouveau-né, mais ce qu'on n'y rencontre qu'exceptionnellement, c'est l'aspect macroscopique d'une pareille lésion, sa forme nodulaire ou pseudo-lobaire.

Nous avons eu la bonne fortune d'en observer récemment un cas indiscutable dans le service de notre maître M. le professeur Bondet. Nous avons étudié avec soin cette lésion, et nous croyons devoir publier cette observation et le résultat de nos recherches anatomiques et histologiques à ce sujet.

L'hépatisation blanche ne constituait d'ailleurs qu'un des aspects ou une des faces de la syphilose pulmonaire de notre malade. A côté d'elle nous avons rencontré d'autres lésions, dont l'étude ne nous a point paru à dédaigner.

Si, en effet, les altérations plus banales, provoquées par la vérole dans le poumon, telles que la sclérose, sont mieux connues, parce que plus fréquentes, il n'en reste pas moins un grand intérêt à les décrire avec soin, chaque fois qu'il est

1. R. Tripier, *Traité d'anatomie pathologique générale*, 1904.

donné de les rencontrer. On peut en effet espérer que ces recherches permettront d'attribuer à cette sclérose des caractères, sinon absolument propres, du moins assez particuliers pour autoriser l'histologiste à la rattacher à sa véritable cause. M. le professeur Tripier a récemment insisté sur deux caractères principaux de cette sclérose, sa richesse en néoproductions vasculaires et sa richesse parallèle en néoformations épithéliales, auxquelles il a donné le nom de néoproductions alvéolaires rudimentaires. Celles-ci se présentent sous forme de cavités plus ou moins nombreuses et plus ou moins irrégulières, de dimensions et de formes variables, tapissées par un épithélium à une seule rangée de cellules ordinairement cubiques, enfin renfermant souvent des cellules épithéliales desquamées. Ces néoproductions avaient déjà frappé plusieurs auteurs antérieurs.

Ch. Robin et Lorrain[1] avaient bien vu, dans le poumon du nouveau-né hérédo-syphilitique, certains alvéoles remplis par un épithélium proliféré et devenu pavimenteux ou cubique comme à l'état embryonnaire. Ces modifications épithéliales les avaient même conduits à comparer les lésions pulmonaires du jeune hérédo-syphilitique à l'épithélioma.

On retrouve notée dans d'autres observations une hyperplasie épithéliale analogue. Ainsi Ramdohr[2] signale une prolifération abondante, qu'il rapporte à l'épithélium bronchique, et d'où résultent des amas de cellules épithéliales ou des cavités complètement entourées par ces mêmes cellules. Mais si ces néoproductions avaient été vues et indiquées, aucun auteur ne leur avait attribué l'importance et la valeur que M. le professeur Tripier[3] leur attache. Il considère que « lorsqu'elles sont abondantes elles doivent faire présumer l'origine syphilitique. Elles ne font jamais défaut, dit-il, dans les inflammations du poumon d'origine syphilitique et peuvent être considérées, chez l'adulte aussi

1. Ch. Robin et Lorrain, *Gaz. méd. de Paris*, 1855.
2. Ramdohr, *Archiv der Heilkunde*, 1878.
3. Tripier, *Loc. cit.*

bien que chez le nouveau-né, comme une production spécifique. »

On voit que l'étude des lésions scléreuses de la syphilose pulmonaire a fourni déjà des résultats importants, mais il y a plus.

Depuis longtemps déjà les observateurs avaient remarqué dans les poumons, atteints de lésions syphilitiques, de la dilatation des bronches; et cela n'avait rien d'étonnant, en raison de la coexistence d'un processus scléreux et surtout de la localisation prédominante de celui-ci autour des axes artério-bronchiques. Ces dilatations étaient parfois associées à des lésions bronchiques sténosantes, frappant de gros canaux aérophores. Mais bien souvent elles portaient aussi sur les bronches plus fines. Elles étaient habituellement restreintes à un territoire, à une portion de l'arbre respiratoire; mais on pouvait aussi observer, quoique plus rarement, une forme beaucoup plus généralisée ou beaucoup plus apparente.

Hiller[1] avait bien remarqué que les soi-disant cavernes de la prétendue phtisie syphilitique n'étaient que des bronchectasies. Balzer et Grandhomme[2] rapportent un cas où le lobe supérieur du poumon d'un nouveau-né syphilitique était rempli de grosses vésicules, lesquelles étaient des bronches dilatées. Ces auteurs se demandent si les faits de bronchectasies diffuses et de bronchectasies telangiectasiques, signalés chez des fœtus et des nouveau-nés par Grawitz, ne doivent pas être rapportés à la syphilis.

Bourdieu[3], dans une thèse inspirée par M. Lancereaux, étudie la dilatation bronchique généralisée, liée aux lésions scléro-gommeuses de la syphilis acquise ou héréditaire. Il en rapporte une remarquable observation due à M. Lancereaux. Il considère la dilatation bronchique discrète et localisée comme fréquente dans la syphilose de l'appareil respiratoire. Mais la forme de bronchectasie étendue ou généralisée lui paraît plus rare.

1. Hiller, *Charité-Annalen*, Anal. *in Rev. des Sciences méd.* de Hayem, 1885.
2. Balzer et Grandhomme, *Rev. mens. des mal. de l'enfance*, 1887.
3. Bourdieu, *Thèse* de Paris, 1896.

Récemment M. le professeur Tripier[1] a beaucoup insisté sur les relations de la bronchectasie et de la syphilis. D'après lui, « l'affection désignée sous le nom de dilatation bronchique se rapporte manifestement à la syphilis, soit que cette maladie ait été signalée dans les antécédents, soit que l'on trouve concurremment d'autres lésions incontestablement de nature syphilitique ». M. le professeur Tripier s'appuie en outre sur l'aspect microscopique des lésions pulmonaires des bronchectasiques : sur les caractères de leur sclérose, sur les néoformations bronchiques, alvéolaires, glandulaires, vasculaires, musculaires, etc., que l'on observe dans ces cas: néoformations qui font songer à une néoplasie bénigne, c'est-à-dire typique, et qui, d'autre part, sont très analogues à certaines lésions du poumon syphilitique.

Cette relation entre la bronchectasie et la syphilis constitue une question assez importante pour qu'on s'attache avec soin à la recherche de la *lues venerea* en présence de chaque dilatation bronchique. Inversement on doit étudier avec intérêt l'état des bronches chez tout syphilitique, et c'est là ce que nous avons fait dans ce cas, qu'il nous a été donné d'observer, de syphilose pulmonaire de l'adulte, cas auquel nous faisions allusion plus haut et dont nous allons maintenant donner la relation.

Observation I. — X..., 34 ans, cordonnier, entre à la clinique de M. le professeur Bondet, le 25 février 1905. Il arrive moribond et nous ne le voyons que quelques instants avant sa mort.

Nous avons devant les yeux un homme très pâle, très amaigri. Il a été l'objet d'une amputation de la jambe droite au tiers supérieur et porte un pansement autour de la jambe gauche. Sous ce pansement nous trouvons un tibia épaissi avec un tégument aminci et même ulcéré sur une petite étendue.

Ce malade est en outre porteur de cicatrices multiples, blanches et irrégulières, particulièrement dans les régions ganglionnaires : pli inguinal, partie latérale du cou.

La respiration est accélérée, bruyante, stertoreuse, ce qui empêche la perception des bruits du cœur.

Sous la clavicule droite, nous trouvons de la matité, et à l'ausculta-

1. Tripier, *loc. cit.*

tion de gros râles humides. Il est impossible, en raison de l'état du malade, de pousser plus avant l'examen clinique.

Autopsie le 26 février.

Nous trouvons *le poumon droit* plus petit que le poumon opposé et cependant plus lourd que lui (poumon droit : 500 grammes, poumon gauche : 400 grammes). Ce poumon présente à sa partie antéro-supérieure une poche à contenu purulent. Cette poche, qui a le volume d'un œuf de poule, est difficile à identifier de par le simple examen macroscopique ; nous verrons plus loin que le microscope permet d'affirmer qu'il s'agit là d'une bronche très dilatée.

A la surface de la plèvre viscérale, nous notons l'existence de quelques fausses-membranes.

Autour du hile et surtout en avant de lui, nous trouvons une masse scléreuse très dure. Celle-ci sectionnée laisse sourdre à sa surface, par la pression, quelques gouttes de pus, dans lequel l'examen bactériologique est impuissant à colorer des bacilles de Koch. Cette masse scléreuse périhilaire n'est pas formée aux dépens des ganglions pulmonaires comme nous l'avions tout d'abord pensé. M. le professeur Tripier, qui a bien voulu examiner ces pièces, considère cette masse comme étant une portion du parenchyme pulmonaire très sclérosée et sillonnée par des bronches dilatées. L'examen microscopique a d'ailleurs confirmé cette interprétation.

Le lobe moyen du poumon droit est presque entièrement transformé en un bloc compact, sauf cependant dans ses parties supérieure et postérieure qui crépitent encore. La séparation entre le tissu sain et le tissu malade est nette. La portion hépatisée n'est pas notablement augmentée de volume. Elle forme une languette compacte à la région moyenne et antérieure du poumon. Extérieurement elle a une coloration blanc grisâtre. Sa surface de section est blanchâtre et laisse sourdre peu de suc par la pression et, en tout cas, pas de pus. Sa consistance est élastique. Toute trace de crépitation a disparu à son niveau, et un fragment immergé dans l'eau gagne le fond du récipient.

Le *poumon gauche* est volumineux, très léger, emphysémateux. Il ne présente pas d'altération macroscopique notable.

Il n'y a, ni dans ce poumon, ni dans l'autre, aucune trace de lésions tuberculeuses.

Nous trouvons dans la cavité péricardique un peu de liquide sérofibrineux, et à la surface du cœur existent des fausses-membranes qui témoignent d'une indiscutable et récente inflammation du péricarde.

Le *cœur* n'est pas augmenté de volume (poids : 230 grammes). Aucune lésion appréciable. L'aorte est complètement saine.

Les *deux reins* pèsent ensemble 250 grammes. Leur capsule est un peu épaissie. Ils sont indurés, leur surface est nettement chagrinée, la substance corticale est manifestement diminuée d'épaisseur.

La *rate* pèse 450 grammes. Elle est dure et présente de la périsplénite banale.

Le *foie* (1 900 grammes) a conservé une coloration à peu près normale, mais son aspect est très modifié. Il nous apparaît nettement ficelé. A la coupe on constate que sa consistance est très augmentée, et sur la surface de section on voit courir de grosses travées scléreuses. Il existe un peu de péri-hépatite.

Examen histologique. — Cet examen a porté sur le foie, les reins et surtout le poumon. Nos coupes ont été effectuées, après fixation par l'alcool fort ou par le liquide de Müller, soit à la main, avec le microtome de Ranvier après durcissement dans la gomme, soit avec l'appareil de Minot après inclusion dans la paraffine. Ces coupes ont été colorées au picro-carmin ou à l'hématéine-éosine. En outre, nous avons recherché sur plusieurs d'entre elles la coloration métachromatique de la substance amyloïde sous l'influence du violet de méthyle.

Cette étude histologique a été poursuivie soit dans le laboratoire de clinique médicale de notre maître M. le professeur Bondet, soit dans le laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté où M. le professeur Tripier et M. le professeur agrégé Paviot ont bien voulu, à plusieurs reprises, examiner quelques-unes de nos préparations et nous faire part du résultat de leur examen.

Nous étudierons d'abord les lésions du poumon malade; nous signalerons ensuite les altérations éprouvées par le foie, les reins et la rate.

Poumons. — Nous avons étudié diverses portions du poumon :

A. Au niveau de la zone présentant les caractères macroscopiques de l'hépatisation blanche, voici l'aspect observé :

Les alvéoles sont parfaitement dessinés et comme injectés, remplis par un exsudat cellulaire, sans fibrine. Les cellules dont il s'agit sont en général petites, plus ou moins arrondies. Leur noyau est relativement volumineux, bien coloré, tantôt rond, tantôt irrégulier; leur protoplasma est peu abondant. Entre ces éléments nous trouvons quelques cellules desquamées de l'épithélium respiratoire. Certaines de ces cellules tiennent encore à la paroi alvéolaire. Celle-ci est fréquemment épaissie, et, en maints endroits, apparaît nettement scléreuse.

Les groupes d'alvéoles sont séparés par des bandes fibreuses plus épaisses, riches en cellules jeunes. Dans ces tractus fibreux on trouve d'assez nombreux vaisseaux perméables. Les bronches y apparaissent parfois dilatées, avec leur paroi infiltrée par des éléments inflammatoires, leur épithélium souvent desquamé par larges lambeaux et leur lumière à moitié remplie par des détritus granuleux.

La plèvre est épaissie. La surface pulmonaire apparaît tapissée par un tissu fibroïde contenant des cellules fusiformes. Entre les lamelles de ce tissu on note des traînées de cellules inflammatoires, une vascularisation riche et des extravasats hémorragiques.

B. Dans le fragment prélevé sur les limites de la zone d'hépatisation blanche, on retrouve encore des alvéoles contenant l'exsudat cellulaire déjà décrit. Mais cet exsudat est moins abondant, et beaucoup de cavités alvéolaires sont vides, dilatées, emphysémateuses. Certaines contiennent encore des cellules épithéliales desquamées, quelques cellules rondes à gros noyau et aussi un exsudat grenu. D'autres enfin sont remplies d'une quantité de cellules très tassées qui rendent le tissu méconnaissable. Dans ce dernier cas, les cellules sont très petites et réduites presque au noyau fortement coloré. Quand la structure alvéolaire est conservée, les cellules qui bordent cette formation ne prennent pas le type pavimenteux, et restent stratifiées et plongées dans un stroma fibro-hyalin; elles sont souvent mêlées à des globules sanguins et font saillie dans l'intérieur de la lumière de l'alvéole.

Certaines de ces cellules épithéliales sont plus grosses, plus granuleuses; leur noyau devient plus petit ou se fragmente; elles-mêmes s'étirent, s'allongent et, en les suivant, on passe insensiblement à un tissu de transition où elles s'entremêlent à des fibres conjonctives, puis à un véritable tissu scléreux où elles disparaissent.

Les travées interalvéolaires et interlobulaires sont en effet nettement épaissies, et sont figurées par des tractus fibreux plus ou moins irrégulièrement disposés. Le remaniement inflammatoire du parenchyme pulmonaire peut même, par places, être assez complet pour rendre ce tissu presque méconnaissable. Un certain nombre des bandes scléreuses, qui sillonnent ce poumon, sont riches en cellules inflammatoires. Elles offrent aussi parfois un semis de grains anthracosiques. Enfin elles contiennent souvent un grand nombre de vaisseaux. La néoformation vasculaire devient même en certains points très abondante; et tout autour de ces vaisseaux pleins de globules rouges, on note des îlots de cellules inflammatoires.

Sur ces coupes on trouve des néo-cavités alvéolaires rudimentaires avec leur bordure de cellules cubiques bien colorées. On trouve également des dilatations bronchiques, portant sur des bronches de petit calibre.

C. Ceci nous amène à étudier la paroi de la grosse bronchectasie, signalée dans le protocole d'autopsie au niveau du sommet droit, bronchectasie dont l'interprétation macroscopique ne fut pas sans difficulté.

Sur une coupe, on voit nettement qu'il s'agit d'une paroi de dilatation bronchique typique : la structure de la bronche se reconnaît sans peine, mais on remarque que sa musculature est hypertrophiée, que ses glandes hyperplasiées forment parfois une véritable nappe, tant elles sont rapprochées, que les nodules cartilagineux sont nombreux et paraissent inaltérés, que les vaisseaux enfin sont abondants et dilatés, et cela aussi bien au niveau de la muqueuse que des tissus péri-bronchiques.

Tout autour de cette paroi bronchique est disposé un tissu de sclérose très abondant, qui a étouffé les alvéoles constituant le parenchyme pulmonaire à ce niveau. Dans cette gangue fibreuse se dessinent des vaisseaux béants très abondants, ainsi que d'autres cavités irrégulières, contournées, allongées et bordées par un épithélium cubique (néoformations alvéolaires rudimentaires de M. Tripier). Celles-ci se voient nettement en différents points de la coupe et ne sont pas rares.

On trouve également, enserrées entre des tractus fibreux, des formations alvéolaires où l'air peut encore circuler. Mais leurs cloisons sont très épaissies. Enfin, on peut rencontrer, au sein de ces mêmes travées fibreuses, quelques îlots pleins de cellules épithéliales.

D. En dernier lieu, notre attention a été attirée par des masses indurées, occupant la région du hile pulmonaire et pouvant être considérées *a priori* comme des masses de ganglions enflammés. Microscopiquement il s'agissait d'un parenchyme pulmonaire sillonné par des bandes épaisses de tissu fibreux, dans l'intervalle desquelles les alvéoles presque oblitérés présentent souvent un revêtement cubique. Dans les tractus scléreux apparaissent des bronches dilatées.

Ajoutons que sur aucune coupe nous n'avons pu déceler de traces de la dégénérescence amyloïde que nous allons retrouver dans le foie, dans la rate et les reins.

Le *foie* a été étudié en deux points principaux : au niveau des parties à aspect ficelé et ensuite au niveau des régions où la sclérose était macroscopiquement moins évidente.

A. Dans les premiers points, nous relevons un épaississement marqué de la capsule, formée par des lamelles de tissu fibreux entremêlées de traînées et même de petits nodules de cellules inflammatoires. De cette capsule partent des travées scléreuses d'épaisseur irrégulière, circonscrivant des aires de tissu hépatique de volume et de forme variables. Ces aires sont en général multilobulaires.

Les travées fibreuses passent par les espaces porte et les fentes de Kiernan. Elles sont riches en cellules inflammatoires et contiennent des vaisseaux congestionnés. Il n'y a pas de néo-canalicules biliaires. La dégénérescence amyloïde y est très nette sous forme de blocs irréguliers, prenant sous l'influence du violet de méthyle la teinte rouge bien connue. Dans les espaces porte, nous trouvons également un certain nombre d'artères dont la paroi offre la même réaction de la dégénérescence amyloïde.

B. Au niveau des régions, où la sclérose hépatique est moins évidente et moins mutilante, ce qui domine nettement c'est l'amylose : les artères à paroi dégénérée, les capillaires également altérés s'y montrent nombreux, et les blocs amyloïdes sont abondants et volumineux au sein du parenchyme.

Les *reins* nous montrent une inflammation interstitielle diffuse, mais cependant plus évidente en certains points où existent de vérita-

bles bandes fibreuses. Les cellules inflammatoires sont nombreuses. La capsule glomérulaire est souvent épaissie.

Nous remarquons d'assez nombreux glomérules complètement scléreux, et d'autres seulement en voie de sclérose.

Les artères ont en général une paroi épaissie et une lumière réduite.

Les tubes contournés ont un épithélium bas.

Par l'action du violet de méthyle, nous mettons en évidence une dégénérescence amyloïde très accusée dans la substance médullaire et dans les irradiations médullaires de la substance corticale, plus discrète dans le labyrinthe, où cependant un assez grand nombre de tubes contournés paraissent altérés et où la plupart des glomérules montrent quelques anses capillaires amylosées.

La *rate* est très scléreuse et contient quelques vaisseaux artériels à paroi amyloïde.

Nous nous contenterons de signaler en quelques lignes les points qui, dans cette observation, nous paraissent surtout mériter de retenir l'attention. Nous ne dirons rien des lésions hépatiques, spléniques et rénales, qui sont bien classiques. Nous nous occuperons seulement des lésions pulmonaires.

Macroscopiquement l'existence d'une hépatisation blanche et celle d'une pseudo-caverne par dilatation bronchique sont à retenir. L'hépatisation blanche, que nous avons observée, répondait en tous points, par sa localisation et l'ensemble de ses caractères, à la description de la *pneumonia alba* de Virchow. Son intérêt résulte ici évidemment de la rareté avec laquelle on rencontre chez l'adulte une semblable lésion. Quant à la constatation chez notre malade de la volumineuse pseudo-caverne que nous avons décrite plus haut, elle nous prouve combien on doit apporter de prudence dans le diagnostic macroscopique d'une semblable lésion. Elle vient appuyer l'opinion émise par divers auteurs et en particulier par Hiller, à savoir que les prétendues cavernes de la phtisie syphilitique ne sont le plus souvent que des bronchectasies.

Microscopiquement nous avons retrouvé dans ce poumon la plupart des lésions qui ont été vues et décrites au cours de la syphilose tertiaire des voies respiratoires par les anatomo-

pathologistes récents et en particulier par M. le professeur Tripier.

Au niveau de l'hépatisation blanche nous avons noté un mélange de pneumonie exsudative non fibrineuse et d'inflammation interstitielle sclérosante.

Nous avons remarqué maintes fois l'augmentation des dimensions des petites bronches. Au niveau des grosses dilatations bronchiques nous avons trouvé des signes d'hyperplasie, portant sur les divers éléments de la paroi du conduit aérophore : fibres musculaires, vaisseaux, glandes, tissu connectif, etc.

Les travées scléreuses rencontrées dans la plupart de nos coupes manifestaient également l'activité du processus inflammatoire, dont elles étaient l'effet, par leur richesse en cellules jeunes et l'abondance des vaisseaux perméables et pleins de sang qu'elles contenaient.

Dans ce tissu scléreux nous avons observé ce que M. Tripier désigne sous le nom de néoformations alvéolaires rudimentaires, c'est-à-dire des cavités à forme irrégulière et à paroi tapissée par une rangée unique d'épithélium cubique, cavités sur lesquelles nous avons attiré plus haut l'attention. S'agirait-il là d'alvéoles en régression, ou bien plutôt, comme le pense M. le professeur Tripier, ne serait-ce pas une nouvelle manifestation de cette tendance hyperplasique, que nous retrouvons à chaque pas dans l'étude de la syphilis tertiaire du poumon?

Nous allons également retrouver celle-ci dans l'étude de l'observation suivante, portant sur un poumon hérédo-syphilitique où les dilatations bronchiques occupaient dans le tableau lésionnel une place prépondérante.

Obs. II. — Charles B..., nourrisson de 6 mois, est amené à la crèche des Chazeaux, dans le service de M. le professeur Augagneur, au mois de juin 1904, par sa mère qui nous donne les renseignements suivants : elle-même n'a jamais présenté d'accidents syphilitiques. Elle a eu antérieurement deux fausses couches à 3 et 5 mois. L'enfant qu'elle nous présente est venu à terme, mais dès sa naissance il avait sur la paume des mains et la plante des pieds des papules rouges cuivrées, et quelques éléments bulleux, d'autres desquamants et circinés.

En somme, la syphilis héréditaire n'était pas douteuse, et nous en avons eu la confirmation quelques jours plus tard par l'aveu même du père.

Cet enfant était porteur, dès son entrée, de deux petites tumeurs sous-cutanées, dont le centre était fluctuant, et situées l'une vers la région temporale, l'autre vers la région sous-maxillaire du côté droit.

Au bout de quelques jours et malgré le traitement spécifique, ces tumeurs s'ouvrirent à la peau, vidèrent un contenu bourbillonneux, et s'étendirent en disséquant les régions qu'elles occupaient.

En même temps, l'enfant dépérissait, et il mourut au bout de trois semaines en présentant des phénomènes pulmonaires, de la toux et de la dyspnée.

L'*autopsie* a permis de se rendre compte de la profondeur des gommes que nous avons décrites plus haut.

L'examen des organes splanchniques, à part le poumon, a été complètement négatif. Aucune autre gomme, ni aucune lésion macroscopique n'a pu être décelée, malgré des recherches minutieuses.

Le poumon au contraire nous a permis de nous livrer à une étude intéressante des lésions qu'il présentait.

A un simple examen sur la coupe habituelle des poumons, on constatait la présence d'îlots non crépitants, indurés, ressemblant à s'y méprendre à ceux de la broncho-pneumonie banale.

Mais ce qui était plus remarquable, était une dilatation généralisée des bronches depuis le sommet jusqu'à la base, si bien que l'aspect, que revêtaient ces poumons, n'aurait pu être mieux comparé qu'à celui de nids de guêpes.

Un fragment de l'un de ces poumons (ils présentaient tous deux des lésions similaires) a été prélevé pour l'examen histologique et voici ce que l'on peut voir sur une coupe.

Examen histologique. — Les lésions des alvéoles rappellent l'aspect que l'on peut observer parfois dans la pneumonie blanche de Virchow, c'est-à-dire que l'alvéole est représenté par une nappe de grosses cellules ; au sein de celle-ci on distingue avec peine de petites fentes, autour desquelles les cellules apparaissent volumineuses, sphériques, saillantes ; c'est le poumon n'ayant pas respiré.

Plus loin, certains lobules paraissent avoir été plus perméables ; on y voit apparaître des cavités sinueuses, puis çà et là une cavité sphérique comme celle d'un alvéole emphysémateux. Dans ces lobules où la respiration a été partiellement réalisée, l'épithélium alvéolaire n'a cependant pas pris la disposition aplatie; il reste sous forme de grosses cellules faisant saillie dans la lumière des cavités respiratoires. Quelquefois, mais en somme très rarement, cet épithélium alvéolaire constitue, autour des cavités, une ligne de cellules cubiques.

Toutes les *bronches* que l'on rencontre sur la coupe (et elle porte sur un fragment prélevé au sommet), offrent très manifestement de l'hy-

perplasie de leur épithélium. Beaucoup ont plusieurs noyaux de cartilage, et, dans ce cas, elles offrent déjà de la dilatation de leurs vaisseaux. C'est seulement sur les bronchioles réduites à l'épithélium cylindrique et à une gaine musculaire d'ailleurs très épaisse, que cette dilatation vasculaire ne se rencontre pas. Par places, vers le hile du lobule, on trouve aisément deux et trois cavités, à revêtement épithélial cylindrique.

Une fois ou deux il a été possible de voir des cavités allongées qui étaient sur une face revêtues d'un épithélium cylindrique et sur l'autre d'un épithélium alvéolaire à grosses cellules saillantes.

Cette hyperplasie de tous les éléments bronchiques semble produire aussi, à la périphérie des grosses bronches, des cavités glandulaires qui se montrent parfois très loin de l'adventice des grosses bronches, en dehors des noyaux cartilagineux.

Enfin dans les grosses bronches, on voit des faisceaux musculaires lisses, qui atteignent des dimensions inusitées étant donné l'âge du sujet. Parfois on rencontre aussi des noyaux cartilagineux à dimensions démesurées.

Les cloisons interlobulaires ne sont pas beaucoup plus marquées que d'ordinaire, du moins en général, bien que de temps à autre il parte de la plèvre des cloisons fibroïdes épaisses.

Les vaisseaux, du moins les vaisseaux d'un certain calibre, n'offrent pas d'oblitération de leur lumière.

Les lésions pulmonaires, que nous venons de décrire, nous paraissent devoir être légitimement rapportées à l'hérédo-syphilis, la réalité de celle-ci chez notre petit malade étant d'ailleurs hors de toute contestation. Nous insistons surtout sur la bronchectasie généralisée rencontrée ici et sur le type histologique des lésions.

Nous ne voulons pas revenir sur l'importance de la dilatation bronchique dans le tableau anatomique de la syphilis pulmonaire, mais nous soulignons l'aspect histologique du processus, aspect dans lequel dominent les attitudes d'hyperplasie de tous les éléments normaux de l'organe : glandes, cartilages, épithélium, fibres musculaires, tissu conjonctif, vaisseaux.

Les observations analogues à la précédente, où peuvent être perçues les relations entre la dilatation bronchique et la syphilis, ne sont point encore très nombreuses, du moins dans la littérature médicale. Il est probable qu'elles le deviendront davantage par la recherche plus minutieuse des

antécédents des bronchectasiques. Le rôle de la syphilis dans la genèse d'une telle lésion ne peut évidemment se déduire de la seule considération de la postériorité de celle-ci par rapport à celle-là, postériorité qui pourrait seulement éveiller les soupçons du clinicien. Mais la fréquence d'une telle relation, les caractères microscopiques particuliers de la lésion, enfin le rapprochement des observations, où la syphilis est seulement soupçonnée, avec des cas où le rôle pathogène de la spécificité vénérienne est indiscutable, constitueraient des arguments importants à l'appui de l'opinion qui fait à la syphilis une large place dans la genèse de la bronchectasie. La présente publication constitue une modeste contribution à l'élucidation de cet intéressant problème, qui ne sera définitivement résolu que par la mise au jour d'un grand nombre de bonnes observations, cliniques et anatomiques.

II

SUR L'HISTOGÉNÈSE DES TUBERCULES RÉNAUX D'ORIGINE TOXI-BACILLAIRE

PAR

MM. Léon BERNARD et M. SALOMON

Comme on le sait, les auteurs ne sont pas encore d'accord sur l'histogénèse des tubercules dus au bacille de Koch. Deux théories générales se partagent leur faveur : celle de Metchnikoff et de ses élèves soutient que tous les éléments qui contribuent à la formation du tubercule appartiennent à la série lympho-conjonctive; les éléments propres des parenchymes envahis n'y participent pas, et le tubercule n'est qu'un des aspects histologiques que peut fournir le phénomène général de la phagocytose. En face de cette doctrine s'élève la théorie de Baumgarten, Straus et autres observateurs, d'après laquelle les éléments nobles des tissus, cellules glandulaires, cellules épithéliales, etc., prennent part à l'édification des tubercules, les leucocytes ne jouant qu'un rôle accessoire et secondaire.

En particulier, pour le rein, Baumgarten soutient que le premier phénomène que provoque la présence des bacilles est une karyokinèse des cellules fixes de l'épithélium des tubes urinifères, et de l'endothélium des capillaires du glomérule; plus tard se produisent les cellules épithélioïdes avec une telle intensité dans l'épithélium des tubes urinifères que ceux-ci s'obstruent complètement. Kostenitch et Volkow confirment ces observations : pour eux, le rôle prédominant dans la formation des tubercules rénaux appartient

aux cellules glandulaires, qui sont l'origine des cellules épithélioïdes, et les globules blancs ne font dans le processus que des apparitions éphémères et ne laissent pas de traces de leur passage.

Au contraire, Borrel conclut de ses recherches sur le tubercule rénal que l'épithélium de cet organe ne joue aucun rôle actif; il ne subit qu'un processus d'irritation de voisinage, d'atrophie ou de nécrose, car le tubercule consiste dans une accumulation de cellules lymphatiques.

Albarran, plus éclectique, admet que les éléments glandulaires et les éléments lymphatiques prennent une part à la constitution du tubercule rénal.

Tous ces travaux portent sur le mode de formation des tubercules provoqués par l'irruption dans le parenchyme rénal de bacilles de Koch. Or, on sait bien aujourd'hui que la formation folliculaire, qui constitue essentiellement le tubercule, est due aux poisons à action locale sécrétés par le bacille (Auclair); de fait, on peut reproduire, à l'aide de ces poisons, les diverses variétés de tubercules, tubercules fibreux avec le poison soluble dans le chloroforme (chloroformo-bacilline), tubercule caséeux avec le poison soluble dans l'éther (éthéro-bacilline). Nous avons déterminé dans le rein de semblables lésions. Sans revenir sur le détail de leur description, qui a été déjà publiée[1], nous voudrions insister sur les quelques faits qu'elle met en lumière, et qui sont de nature à éclairer les discussions sur l'histogénèse du tubercule rénal.

Ces poisons, injectés directement dans le rein, y provoquent deux ordres d'altérations : des altérations dégénératives qui portent sur les tubes urinifères, et des altérations réactionnelles qui siègent sur le tissu interstitiel. Les premières consistent en une désintégration d'apparence banale des cellules tubulaires, lorsqu'il s'agit de chloroformo-bacilline; en une dégénérescence d'aspect très particulier de ces mêmes cellules, lorsqu'il s'agit d'éthéro-

1. Léon Bernard et Salomon, Étude expérimentale des lésions rénales provoquées par les poisons locaux du bacille tuberculeux (*Journ. de physiol. et pathol. génér.*, septembre 1904).

bacilline : la texture tubulaire est parfaitement conservée, mais les cellules prennent une coloration diffuse et indistincte; leurs contours ne sont plus marqués, les noyaux ne sont plus visibles. Cette altération répond exactement à la *dégénérescence vitreuse*, premier stade de la caséification.

La réaction du tissu interstitiel se manifeste par un afflux de leucocytes, polynucléaires et surtout lymphocytes. Ces leucocytes tendent à envahir les tubes urinifères altérés, à les éventrer; ils les entourent comme de couronnes; ils les pénètrent, affectant l'aspect de cylindres leucocytiques; ils se chargent des débris des cellules dégénérées, prenant la figure de macrophages. Mais, avec la chloroformo-bacilline, le processus se transforme rapidement, et on voit se constituer du tissu fibreux.

Au contraire, avec l'éthéro-bacilline, l'agglomération leucocytaire s'accroît sans cesse, constituant des nappes d'infiltration, qui tendent à se ramollir, à s'abcéder.

C'est au sein de ces lésions qu'apparaissent les formations typiques, caractérisées surtout par les cellules épithélioïdes réunies en nodules et entourées de lymphocytes; au centre des nodules, on voit constamment des cellules géantes, dans les lésions dues à la chloroformo-bacilline; très rarement dans celles que produit l'éthéro-bacilline. Peut-on assister au mode de formation de ces éléments? C'est surtout avec l'éthéro-bacilline, où les lésions sont plus diffuses et ne sont pas rapidement étouffées par la production fibreuse, que nous avons saisi certaines figures tout à fait démonstratives.

Dans certains points, on voit des tubes éventrés, qui laissent échapper leurs cellules; celles-ci sont modifiées dans leur morphologie et dans leurs propriétés tinctoriales à un point tel que, si on ne les voyait pas en place et en leur origine, on serait dans l'impossibilité de dire si ce sont des cellules épithéliales ou des cellules épithélioïdes. A côté, on voit des tubes, atteints par la dégénérescence vitreuse, dont les cellules très modifiées ont pris l'aspect de cellules épithélioïdes. Dans tous nos cas, nous avons relevé des figures montrant le passage des cellules tubulaires à

l'état épithélioïde; toutes les transitions peuvent être observées. Mais dans d'autres points, on voit aussi des cellules épithélioïdes non complètement formées, et ce sont là des cellules conjonctives ou des leucocytes qui, peu à peu, se modifient pour les constituer. Les deux origines peuvent être rencontrées côte à côte, et les cellules épithélioïdes issues de cette double genèse se réunissent pour former des amas considérables.

Les mêmes images de transition se remarquent, mais avec une moindre netteté, dans les altérations provoquées par la chloroformo-bacilline.

En résumé, il nous paraît incontestable que les cellules épithélioïdes peuvent dériver à la fois des cellules conjonctives et des cellules épithéliales glandulaires; l'état épithélioïde nous paraît lié à la dégénérescence toxique, due aux poisons locaux bacillaires, et qui frappe tout le parenchyme envahi, cellules nobles et cellules interstitielles. Quand le bacille atteint un tissu, il y sécrète ses poisons : ceux-ci altérant tous les éléments qui le constituent, éléments épithéliaux et conjonctifs; cette altération se manifeste par la dégénérescence vitreuse et la transformation épithélioïde; cette lésion représente donc un processus d'agression toxique.

Quant aux cellules géantes, nous avons vu également qu'elles se formaient aux dépens des cellules épithélioïdes; on assiste, dans les nappes épithélioïdes, à la coalescence de plusieurs cellules en cellules géantes; celles-ci sont plongées au sein de ces nappes; elles ne peuvent provenir de leucocytes, car il n'y en a pas là; en outre, les propriétés tinctoriales du protoplasma, la structure des noyaux sont identiques pour les cellules géantes et pour les cellules épithélioïdes environnantes. La cellule géante nous paraît donc représenter le terme du processus, qui a débuté par les dégénérescences vitreuse et épithélioïde; de fait, le ramollissement caséeux commence en ce point, pour entraîner la destruction de tout l'édifice.

Il nous semble, en résumé, que le follicule tuberculeux rénal d'origine toxi-bacillaire est produit à la fois par des

cellules lympho-conjonctives et par des cellules glandulaires. Ces faits permettent en outre de concevoir la formation du follicule comme le résultat de deux processus distincts, relevant du même agent spécifique, bacille de Koch ou poison sécrété par lui : 1° un processus d'agression toxique, qui réalise la transformation épithélioïde des éléments épithéliaux et conjonctifs atteints, la dégénérescence vitreuse, la formation de cellules géantes, et la caséification; 2° un processus réactionnel qui se manifeste par l'afflux de leucocytes, et peut-être par la mobilisation de cellules conjonctives; ces éléments tendent constamment à envelopper les parties atteintes, à les éliminer (macrophages), à les circonscrire (fibrose) : au début du processus dans le rein, ces éléments entourent d'une véritable gaîne les tubes frappés; au terme du processus, ils entourent le nodule épithélioïde constitué : c'est la couronne lymphocytique, susceptible de s'organiser en tissu fibreux. La phagocytose est donc bien dévolue aux éléments lympho-conjonctifs, ici comme dans toutes les infections; mais s'il se surajoute ordinairement dans l'infection tuberculeuse une formation particulière, le follicule, c'est bien que la phagocytose ne représente pas tout le processus dans ces cas; celui-ci se complique d'autres altérations dues au bacille de Koch, la transformation épithélioïde et la dégénérescence caséeuse, qui atteignent les divers éléments histologiques frappés par son poison; c'est de ce double mécanisme, action toxique et réaction phagocytaire spéciales, que résulte le follicule.

Ces phénomènes, nous ne les avons étudiés que sur le rein; et nous ne pouvons affirmer leur réalité que pour cet organe. Mais il y a toutes raisons de supposer que l'histogénèse du tubercule ressortit à des lois générales, et qu'elle se comporte de même dans tous les points de l'économie.

III

EXPÉRIENCES
SUR LES TROUBLES DE LA RÉGULATION OSMOTIQUE

PAR

MM. Ch. ACHARD et L. GAILLARD

La régulation des humeurs est soumise à des influences diverses. Mais il est facile de les étudier, sous une forme relativement simple, en injectant dans le péritoine du cobaye une solution d'un cristalloïde inoffensif : un double courant osmotique s'établit alors à travers la séreuse, la substance introduite se résorbe, tandis que du chlorure de sodium transsude; quant à l'eau, suivant les conditions de l'expérience, elle se résorbe ou elle afflue. En examinant le liquide renfermé dans la séreuse, on peut suivre, comme dans une sorte d'osmomètre vivant, ces modifications régulatrices. Elles sont sensiblement les mêmes, si l'on opère dans les mêmes conditions de temps, de dose et de concentration, chez des animaux sains de même poids. On peut donc, pourvu que l'on prenne toujours comme terme de comparaison un animal témoin de même poids, étudier l'action d'une série de causes sur ces phénomènes régulateurs.

Nous avons recherché de cette manière l'influence des irritations locales de la séreuse, celle des troubles apportés à la circulation, aux fonctions du système nerveux et à l'élimination rénale.

I. — IRRITATIONS LOCALES

Nous avons déterminé des irritations locales du péritoine au moyen d'un agent chimique, le nitrate d'argent, et d'un agent microbien, le bacille d'Eberth.

Expérience I. — A. Cobaye de 706 grammes. Injection intra-péritonéale de 1 centimètre cube de solution de *nitrate d'argent* à environ 1 p. 1 000. Au bout de 1 heure, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 15 cc. $\Delta = -0°,72$.

NaCl	0gr,090	(6,00 p. 1 000)
Urée	0gr,009	(0,64 —)
Sulfate	0gr,109	(7,32 —)

Absorption : 89 p. 100.

B. Cobaye de 735 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 h. 1/2.

Sérosité péritonéale : 30 cc. $\Delta = -0°,64$.

NaCl	0gr,186	(6,20 p. 1000)
Urée	0	
Sulfate	0gr,109	(3,66 —)

Absorption : 89 p. 100.

Exp. II. — A. Cobaye de 500 grammes. Injection intra-péritonéale de 2 centimètres cubes de solution de *nitrate d'argent* à environ 1 p. 1 000. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude renfermant 0gr,817. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 19 cc. $\Delta = -0°,66$.

NaCl	0gr,121	(6,40 p. 1000)
Urée	0gr,013	(0,67 —)
Sulfate	0gr,092	(4,88 —)

Absorption : 88 p. 100 sulfate.

B. Cobaye de 512 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude renfermant 0gr,817. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 30 cc. $\Delta = -0°,69$.

NaCl	0gr,156	(5,20 p. 1000)
Urée	traces	
Sulfate	0gr,292	(9,76 —)

Absorption : 64 p. 100 sulfate.

Dans ces expériences, l'irritation produite par le nitrate d'argent paraît avoir tout d'abord diminué l'afflux d'eau et de chlorure, et permis la transsudation de l'urée[1] dans

1. Dans toutes nos expériences, nous avons évalué en urée toutes les substances dégageant de l'azote par l'hypobromite de soude.

le péritoine. Puis, au bout de 24 heures, elle a rendu l'absorption plus rapide en maintenant la sécheresse relative de la séreuse.

Exp. III. — A. Cobaye de 510 grammes. Injection dans le péritoine de 2 centimètres cubes de culture en bouillon de *bacille d'Eberth*. Au bout de 3 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,817. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 41 cc. $\Delta = -0^\circ,69$.

NaCl	0gr,196	(4,80 p. 1 000)
Urée	0gr,027	(0,67 —)
Sulfate	0gr,354	(8,54 —)

Absorption : 56 p. 100.

B. Cobaye de 512 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude renfermant 0gr,817. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 30 cc. $\Delta = -0^\circ,69$.

NaCl	0gr,156	(5,20 p. 1 000)
Urée	traces	
Sulfate.	0gr,292	(9,76 —)

Absorption : 64 p. 100.

Exp. IV. — A. Cobaye de 600 grammes. Injection intra-péritonéale de 2 cc. de culture de *bacille d'Eberth* en bouillon. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 heure. Péritonite exsudative légère.

Sérosité péritonéale (floconneuse) : 35 cc. $\Delta = -0^\circ,63$.

NaCl	0gr,252	(7,20 p. 1000)
Urée	0gr,003	(0,76 —)
Sultate	0gr,170	(4,88 —)

Absorption : 82 p. 100.

B. Cobaye de 620 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 31 cc. $\Delta = -0^\circ,68$.

NaCl	0gr,167	(5,40 p. 1000)
Urée	0	
Sulfate	0gr,264	(8,54 —)

Absorption : 72 p. 100.

Nous voyons, par ces expériences, qu'au début, dans les premières heures de l'infection, un épanchement liquide s'est produit dans la séreuse, à la faveur duquel de l'urée a transsudé. Ce liquide a eu pour effet de retarder l'absorption. Plus tard, après 24 heures, à la phase de péritonite séro-fibrineuse, le liquide étant moins abondant, l'absorption est devenue, au contraire, plus facile que chez l'animal sain.

II. — TROUBLES CIRCULATOIRES

En fait de troubles de la circulation générale, nous avons étudié l'action de deux substances qui modifient en sens inverse la pression artérielle : le nitrite de soude, qui l'abaisse, et l'adrénaline, qui l'élève. De plus, nous avons recherché si un œdème localisé, siégeant à distance, et réalisé par la ligature des quatre membres, exerçait une influence sur les échanges péritonéaux.

EXP. V. — A. Cobaye de 525 grammes. Injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de solution de *nitrite de soude* à 2 p. 100, suivie d'injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 34 cc. Δ = — 0°,69.

NaCl	0gr,170	(5,00 p. 1000)
Sulfate	0gr,290	(8,54 —)

Absorption : 69 p. 100.

B. Cobaye de 518 grammes. Injection sous-cutanée de 1/2 cc. de solution d'*adrénaline* à 1 p. 1000, suivie d'injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 30 cc. Δ = — 0°,71.

NaCl	0gr,162	(5,04 p. 1000)
Sulfate	0gr,256	(8,54 —)

Absorption : 74 p. 100.

C. Cobaye de 530 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 30 cc. Δ = — 0°,68.

NaCl	0gr,156	(5,02 p. 1000)
Sulfate	0gr,256	(8,54 —)

Absorption : 74 p. 100.

Exp. VI. — A. Cobaye de 560 grammes. *Ligature des quatre membres*, œdème. Le lendemain, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,70. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 36 cc. Δ = — 0°,66.

NaCl	0gr,201	(5,06 p. 1000)
Sulfate	0gr,307	(8,54 —)

Absorption : 56 p. 100.

B. Cobaye de 550 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de sulfate de soude renfermant 0gr,70. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 32 cc. Δ — = 0°,68.

NaCl	0gr,185	(5,08 p. 1000)
Sulfate	0gr,292	(9,15 —)

Absorption : 58 p. 100.

En somme, nous n'avons observé que des différences minimes.

Il n'en a pas été tout à fait de même en faisant agir localement sur le péritoine l'adrénaline.

Exp. VII. — A. Cobaye de 400 grammes. Injection dans le péritoine de 20 centimètres cubes de solution de glycose (Δ = — 0°,65), renfermant 1gr,218, et de 2 1/2 centimètres cubes de solution d'*adrénaline* à 1 p. 1000. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 24 cc. Δ = — 0°,64.

NaCl.	0gr,119	(4,06 p. 1000)
Glycose	0gr,699	(33,97 —)

Absorption : 33 p. 100.

B. Cobaye de 405 grammes. Injection dans le péritoine de 20 centimètres de solution de glycose (Δ = — 0°,65), renfermant 1gr,218. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 26 cc. Δ = — 0°,62.

NaCl	0gr,110	(4,6 p. 1000)
Glycose.	0gr,818	(26,9 —)

Absorption : 43 p. 100.

La vaso-constriction produite par l'action locale de l'adrénaline a diminué à la fois l'absorption de la substance introduite et la transsudation du chlorure de sodium.

III. — INFLUENCES NERVEUSES

Parmi les influences nerveuses, nous avons étudié les traumatismes des centres nerveux et les anesthésiques[1]. Rappelons tout d'abord que MM. Dastre et Loye[2], dans leur importante étude sur le lavage du sang, ont constaté que le chloroforme met obstacle à la régulation de l'eau chez le chien soumis aux injections salines intra-veineuses : sous son influence, la diurèse s'arrête et l'eau passe dans les tissus et les séreuses. D'après M. P. Langlois[3], le chloralose et le chloral n'ont pas un effet aussi marqué. En ce qui concerne les échanges à travers les muqueuses digestives, MM. Carnot et Amet[4] ont montré que les anesthésiques locaux les modifient. Rzentkowski[5] a noté aussi que l'alcool et l'opium accélèrent l'absorption par l'estomac chez un sujet gastrostomisé.

En fait de traumatismes des centres nerveux, nous avons provoqué la compression du cerveau par l'injection de quelques gouttes de paraffine dans le crâne, et nous avons dilacéré la moelle cervicale. Quant aux anesthésiques, nous avons employé le chloroforme en inhalation, l'éther sulfurique, l'alcool, le chloralose et le chloral en injections sous-cutanées, la cocaïne en injection dans le crâne. Pour cette dernière, nous avons étudié comparativement ses effets après injection sous la peau et dans le péritoine.

Exp. VIII. — A. Cobaye de 430 grammes. Injection *dans le crâne* de quelques gouttes de *paraffine fondue;* l'injection est suivie de convulsions ; pas de coma. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes

1. Nous avons communiqué le résumé de ces recherches à la *Société de Biologie* (12 novembre 1904, p. 387).
2. Dastre et P. Loye, Nouvelles recherches sur l'injection d'eau salée dans les vaisseaux (*Arch. de physiol.*, 1899, p. 253).
3. J.-P. Langlois, Lavage du sang et anesthésie (*Société de Biologie*, 23 juillet 1904, p. 228).
4. P. Carnot et P. Amet, De l'action locale des anesthésiques et de la pilocarpine sur les échanges salins intestinaux (*Soc. de Biologie*, 25 juin 1904, p. 1083).
5. Rzentkowski, Untersuchungen über das Schicksal von Salzlösungen im menschlichen Magen. (*Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1904, Bd. LI, p. 289).

de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,336. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 22 cc. $\Delta = -$ 0°,72.

NaCl	0gr,092	(04,2 p. 1 000)
Sulfate	0gr,228	(10,4 —)

Absorption : 33 p. 100.

B. Cobaye de 400 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr, 336. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 24 cc. $\Delta = -$ 0°,70.

NaCl	0gr,103	(4,03 p. 1 000)
Sulfate	0gr,134	(9,79 —)

Absorption : 61 p. 100.

Exp. IX. — A. Cobaye de 500 grammes. *Piqûre et dilacération de la moelle cervico-dorsale* avec une aiguille; paraplégie incomplète. Injection dans le péritoine de 15 centimètres cubes de solution de sulfate de soude renfermant 0gr,716. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 42 cc. $\Delta = -$ 0°,74.

NaCl.	0gr,159	(3,8 p. 1 000)
Sulfate.	0gr,565	(13,46 —)

Absorption : 21 p. 100.

B. Cobaye de 515 grammes. Injection dans le péritoine de 15 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,716. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale 42 cc. $\Delta = -$ 0°,69.

NaCl	0gr,189	(4,5 p. 1 000)
Sulfate.	0gr,333	(7,95 —)

Absorption : 53 p. 100.

Exp. X. — A. Cobaye de 530 grammes. Anesthésie par inhalation de *chloroforme;* l'animal dort sur le flanc. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,336. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 17 cc. $\Delta = -$ 0°,66.

NaCl	0gr,054	(3,2 p. 1 000)
Sulfate	0gr,231	(13,6 —)

Absorption : 31 p. 100.

B. Cobaye de 510 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,336. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 26 cc. Δ = — 0°,64.

NaCl	0gr,104	(4,0 p. 1000)
Sulfate	0gr,270	(10,4 —)

Absorption : 19 p. 100.

Exp. XI. — A. Cobaye de 610 grammes. Injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes d'*éther sulfurique*. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, contenant 0gr,336. Tué au bout de 1 h. 15.

Sérosité péritonéale : 20 cc. Δ = — 0,69.

NaCl	0gr,068	(3,4 p. 1000)
Sulfate	0gr,244	(12,24 —)

Absorption : 27 p. 100.

B. Cobaye de 605 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, contenant 0gr,336. Tué au bout de 1 h. 15.

Sérosité péritonéale : 26 cc. Δ = — 0°,62.

NaCl	0gr,119	(4,6 p. 1000)
Sulfate	0gr,238	(9,18 —)

Absorption : 29 p. 100.

Exp. XII. — A. Cobaye de 675 grammes. Injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes d'*éther sulfurique*. Injection dans le péritoine de 20 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,673. Tué au bout de 1 h. 30.

Sérosité péritonéale (avec hémorragie) : 32 cc. Δ = — 0°,76.

NaCl	0gr,112	(3,5 p. 1000)
Sulfate	0gr,489	(15,3 —)

Absorption : 27 p. 100.

B. Cobaye de 685 grammes. Injection dans le péritoine de 20 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,673. Tué au bout de 1 h. 30.

Sérosité péritonéale : 32 cc. Δ = — 0°,62.

NaCl	0gr,156	(4,9 p. 1000)
Sulfate	0gr,313	(9,79 —)

Absorption : 53 p. 100.

Exp. XIII. — A. Cobaye de 665 grammes. Injection sous la peau de 0gr,4 de *chloral* dans 2 centimètres cubes d'eau. L'animal s'endort. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,477. Tué au bout de 1 h. 15.

Sérosité péritonéale : 23 cc. $\Delta = -0°,64$.

NaCl	$0^{gr},105$	(4,6 p. 1000)
Sulfate.	$0^{gr},211$	(9,18 —)

Absorption : 55 p. 100.

B. Cobaye de 655 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant $0^{gr},477$.

Sérosité péritonéale : 39 cc. $\Delta = -0°,63$.

NaCl	$0^{gr},183$	(4,7 p. 1000)
Sulfate	$0^{gr},287$	(7,34 —)

Absorption : 40 p. 100.

Exp. XIV. — A. Cobaye de 670 grammes. Injection sous la peau de $0^{gr},4$ de *chloral* dans 2 centimètres cubes d'eau. L'animal s'endort. Injection dans le péritoine de 20 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant $0^{gr},673$. Tué au bout de 1 h. 30.

Sérosité péritonéale hémorragique : 46 cc. $\Delta = -0°,66$.

NaCl.	$0^{gr},197$	(4,3 p. 1000)
Sulfate.	$0^{gr},562$	(12,22 —)

Absorption : 16 p. 100.

B. Cobaye de 685 grammes. Injection dans le péritoine de 20 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant $0^{gr},673$. Tué au bout de 1 h. 30.

Sérosité péritonéale : 32 cc. $\Delta = -0°,62$.

NaCl.	$0^{gr},156$	(4,9 p. 1000)
Sulfate	$0^{gr},313$	(9,79 —)

Absorption : 53 p. 100.

Exp. XV. — A. Cobaye de 720 grammes. Injection sous la peau de $0^{gr},2$ de *chloralose* dans 3 centimètres cubes d'*alcool* pur. L'animal s'endort et se couche sur le flanc. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude. Tué au bout de 45 minutes.

Sérosité péritonéale : 20 cc. $\Delta = -0°,86$.

NaCl.	$0^{gr},064$	(3,2 p. 1000)
Sulfate.	$0^{gr},355$	(17,75 —).

B. Cobaye de 730 grammes. Injection sous la peau de 3 centimètres cubes d'*alcool* pur. L'animal titube et s'endort. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude. Tué au bout de 45 minutes.

Sérosité péritonéale : 21 cc. $\Delta = -0°,84$.

NaCl.	$0^{gr},071$	(3,4 p. 1000)
Sulfate.	$0^{gr},257$	(12,24 —)

C. Cobaye de 700 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude. Tué au bout de 45 minutes.

Sérosité péritonéale : 21 cc. Δ = — 0°,69.

NaCl. . . . . 0gr,075 (3,6 p. 1000)
Sulfate. . . . . . . 0gr,270 (12,85 —)

Exp. XVI. — A. Cobaye de 510 grammes. Injection dans le crâne de 2 gouttes de solution de *cocaïne* à 0gr,50 p. 100; répétée après 25 minutes et 45 minutes. État vertigineux, quelques secousses convulsives. Injection dans le péritoine de 18 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,336. Tué au bout de 1 h. 30.

Sérosité péritonéale : 26 cc. Δ = — 0°,65.

NaCl . . . . 0gr,119 (4,6 p. 1000)
Sulfate . . . . 0gr,190 (7,34 —)

Absorption : 43 p. 100.

B. Cobaye de 505 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de sulfate de soude, renfermant 0gr,336, et de 1/4 centimètre cube de solution de cocaïne à 0gr,50 p. 100. Tué au bout de 1 h. 30.

Sérosité péritonéale : 28 cc. Δ = — 0°,59.

NaCl . . . . 0gr,128 (4,6 p. 1000)
Sulfate . . . . 0gr,171 (6,12 —)

Absorption : 49 p. 100.

Exp. XVII. — A. Cobaye de 610 grammes. Injection dans le crâne de 0gr,01 de *cocaïne*, et dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,336. Convulsions, demi-coma et réflectivité exagérée. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale sanglante : Δ = — 0°,70.

NaCl. . . . . 0gr,115 (4,4 p. 1000)
Sulfate. . . . . . . 0gr,276 (11,01 —)

Absorption : 18 p. 100.

B. Cobaye de 600 grammes. Injection dans le péritoine de 10 cenmètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,336. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : Δ = — 0°,62.

NaCl. . . . . 0gr,105 (4,4 p. 1000)
Sulfate. . . . . . . 0gr,308 (12,85 —)

Absorption : 8 p. 100.

Exp. XVIII. — A. Cobaye de 600 grammes. Injection sous la peau de 0gr,01 de *cocaïne* et dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,336.

Sérosité péritonéale : 27 cc. Δ = — 0°,62.

NaCl	0gr,135	(5 p. 1000)
Sulfate	0gr,165	(6,12 —)

Absorption : 50 p. 100.

B. Cobaye de 580 grammes. Injection dans le péritoine de 0gr,01 de *cocaïne* et de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,336.

Sérosité péritonéale : 23 cc. Δ = — 0°,61.

NaCl	0gr,110	(4,8 p. 1000)
Sulfate	0gr,168	(7,34 —)

Absorption : 49 p. 100.

C. Cobaye de 610 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,336.

Sérosité péritonéale : 23 cc. Δ = — 0°,64.

NaCl	0gr,119	(5,2 p. 1000)
Sulfate	0gr,168	(7,34 —)

Absorption : 49 p. 100.

Sous l'influence des traumatismes des centres nerveux et des anesthésiques généraux, la concentration moléculaire du liquide péritonéal est restée plus forte que chez les témoins. Les différences n'ont, d'ailleurs, été bien prononcées que dans les cas de dilacération de la moelle et d'anesthésie par le chloroforme, le chloral, le chloralose, l'éther, l'alcool et la cocaïne intra-cranienne.

L'absorption a été influencée de façon variable. Les différences en moins n'ont été bien accusées que dans des cas de compression du cerveau, de dilacération de la moelle cervicale, d'anesthésie par l'éther et le chloral. Nous avons obtenu aussi, d'une façon nette, des différences en plus avec le chloroforme et le chloral.

La transsudation du chlorure de sodium a presque toujours été moindre que chez les témoins, si l'on met à part deux expériences faites avec le chloral (XIV) et la cocaïne intra-cranienne (XVII), dans lesquelles une hémorragie péritonéale avait nécessairement introduit du chlorure de sodium dans la séreuse. Presque constamment, le taux du chlorure de sodium p. 1000 a été moindre que chez les témoins.

Avec la cocaïne introduite sous la peau et dans le péritoine, contrairement à ce qui avait lieu lorsqu'elle était injectée dans le crâne, la concentration moléculaire du liquide a été diminuée; l'absorption n'a pas été influencée. Quant à la transsudation du chlorure de sodium, l'injection sous-cutanée l'a augmentée, et l'injection intra-péritonéale n'a exercé sur elle aucune action.

En somme, il résulte de ces recherches que certaines lésions du névraxe et certains anesthésiques agissant sur lui sont susceptibles de modifier les phénomènes de la régulation des humeurs et d'apporter une gêne au rétablissement de l'équilibre osmotique.

IV. — TROUBLES DE L'ÉLIMINATION RÉNALE

Nous avons produit des lésions rénales par la cautérisation du rein, par l'action toxique du chromate de potasse et du nitrate d'urane, et nous avons supprimé l'excrétion rénale par la ligature des uretères[1].

Exp. XIX. — A. Cobaye de 550 grammes. *Cautérisations des deux reins* au thermocautère à 9 jours d'intervalle. Sept jours après la dernière cautérisation, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,915. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale (sanglante) : 7 cc. $\Delta = -0°,63$.
NaCl . . . . 0gr,053 (7,6 p. 1000)
Sulfate . . . . 0gr,034 (4,88 —)

B. Cobaye de 535 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,915. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale (rouge) : 13 cc. $\Delta = -0°,61$.
NaCl . . . . 0gr,075 (5,8 p. 1000)
Sulfate . . . . 0gr,071 (5,49 —)

Exp. XX. — A. Cobaye de 795 grammes. Injection sous la peau de 1 centimètre cube de solution de *chromate neutre de potasse* à 2 p. 100, 2 fois à 2 jours d'intervalle. Trois jours après la dernière, injection

1. Les conclusions de cette partie de nos recherches ont été communiquées à la *Société de Biologie* (21 octobre 1905, p. 313).

dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,915. Tué au bout de 2 heures.

Sérosité péritonéale : 27 cc. $\Delta = -0°,60$.

NaCl	0gr,183	(6,8 p. 1000)
Sulfate	0gr,097	(3,6 —)

B. Cobaye de 790 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,915. Tué au bout de 2 heures.

Sérosité péritonéale (rouge) : 26 cc. $\Delta = -0°,60$.

NaCl	0gr,145	(5,6 p. 1000)
Sulfate	0gr,093	(3,6 —)

Exp. XXI. — A. Cobaye de 655 grammes. Injection sous la peau de 1/2 centimètre cube de solution de *chromate neutre de potasse* à 2 p. 100, 2 fois à 2 jours d'intervalle. Le lendemain de la dernière, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,707. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 26 cc. $\Delta = -0°,74$.

NaCl	0gr,140	(5,40 p. 1000)
Urée	0gr,047	(1,84 —)
Sulfate	0gr,348	(13,42 —)

Absorption : 50 p. 100.

B. Cobaye de 662 grammes. Injection sous la peau de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,707. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 31 cc. $\Delta = -0°,67$.

NaCl	0gr,161	(5,20 p. 1000)
Urée	0	
Sulfate	0gr,283	(9,15 —)

Absorption : 59 p. 100.

Exp. XXII. — A. Cobaye de 715 grammes. Injection sous la peau de 1/2 centimètre cube de *nitrate d'urane* à 0,50 p. 100, 2 fois à 2 jours d'intervalle. Le lendemain de la dernière, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,915. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 25 cc. $\Delta = -0°,85$.

NaCl	0gr,150	(6,00 p. 1000)
Urée	0gr,012	(2,43 —)
Sulfate	0gr,244	(9,76 —)

Absorption : 74 p. 100 sulfate.

B. Cobaye de 735 grammes. Injection dans le péritoine de 10 cen-

timètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 30 cc. $\Delta = -0°,64$.

NaCl	0gr,186 (6,20 p. 1000)
Urée	0
Sulfate	0gr,109 (3,66 —)

Absorption : 89 p. 100 sulfate.

Exp. XXIII. — A. Cobaye de 525 grammes. Injection sous la peau de 1/2 centimètre cube de solution de *nitrate d'urane* à 0gr,50 p. 100, 2 fois à 2 jours d'intervalle. Le lendemain de la dernière, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution d'urée et de sulfate de soude, renfermant 0gr,207 d'urée et 0gr,232 de sulfate. Tué au bout de 2 heures.

Sérosité péritonéale : 20 cc. $\Delta = -0°,67$.

NaCl	0gr,116 (5,80 p. 1000)
Urée	0gr,055 (2,78 —)
Sulfate	0gr,110 (5,50 —)

Absorption : 73 p. 100 urée; 52 p. 100 sulfate.

B. Cobaye de 520 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution d'urée et de sulfate de soude, renfermant 0gr,207 d'urée et 0gr,232 de sulfate. Tué au bout de 2 heures.

Sérosité péritonéale : 23 cc. $\Delta = -0°,61$.

NaCl	0gr,142 (6,20 p. 1000)
Urée	0gr,034 (1,51 —)
Sulfate	0gr,098 (4,28 —)

Absorption : 83 p. 100 urée; 57 p. 100 sulfate.

On voit, dans ces expériences, que chez les animaux intoxiqués par le nitrate d'urane et l'un de ceux intoxiqués par les chromates, l'absorption a été moindre, ainsi que le volume du liquide et l'afflux du chlorure. De plus, en même temps que le chlorure, de l'urée a transsudé aussi dans la séreuse. On sait que le nitrate d'urane provoque une augmentation de l'urée sanguine, ainsi que nous nous en sommes assurés, d'ailleurs, par d'autres recherches. On sait également[1] qu'il en est de même pour les chromates.

Ajoutons que les troubles observés dans ces expériences ne peuvent être attribués à une action locale du nitrate

1. P.-F. Richter et W. Roth, Experim. Beiträge zur Frage der Niereninsufficienz (*Berl. klin. Woch.*, 1899, nos 30 et 31).

d'urane sur le péritoine et sur ses vaisseaux, car les effets de l'injection directe de cette substance dans la séreuse sont tout autres :

EXP. XXIV. — A. Cobaye de 820 grammes. Injection dans le péritoine de 1/2 centimètre cube de solution de *nitrate d'urane* à 0,50 p. 100 (0gr,0025 de nitrate) et de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 35 cc. Δ = — 0°,64.

NaCl	0gr,182	(5,2 p. 1 000)
Sulfate	0gr,213	(6,1 —)

Absorption : 77 p. 100 sulfate.

B. Cobaye de 796 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 33 cc. Δ = — 0°,64.

NaCl	0gr,165	(5,00 p. 1 000)
Sulfate	0gr,318	(7,32 —)

Absorption : 66 p. 100 sulfate.

La suppression de l'excrétion rénale, obtenue par la ligature des uretères, produit un trouble de la régulation des humeurs. L'un de nous en a déjà étudié quelques effets avec M. Lœper[1]. Mais, malgré ce trouble, le double mouvement d'absorption et de transsudation, à la suite de l'injection péritonéale, subsiste et passe par des phases assez analogues à ce que l'on voit dans l'organisme sain : la substance injectée diminue peu à peu ; en même temps, du chlorure de sodium transsude graduellement. C'est ce que montrent les expériences suivantes.

EXP. XXV. — Trois cobayes : *ligature de la vessie et des uretères*. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de saccharose à 25 p. 100, renfermant 2gr,50.

A. Cobaye de 420 grammes. Tué au bout de 10 minutes.

Sérosité péritonéale : 16 cc. Δ = — 1°.

NaCl	0gr,056	(3,5 p. 1 000)
Saccharose	1gr,260	(76,8 —)

1. CH. ACHARD et M. LŒPER, *Soc. de Biol.*, 15 mars 1902, p. 337, 20 décembre 1902, p. 1480, *Arch. de méd. expér.*, janvier 1903, p. 63.

B. Cobaye de 410 grammes. Tué au bout de 45 minutes.

Sérosité péritonéale : 26 cc. Δ = 0°,71.

NaCl . . . . 0gr,123 (4,75 p. 1000)
Saccharose . . . . . 1gr,352 (52,00 —)

C. Cobaye de 400 grammes. Tué au bout de 1 h. 45.

Sérosité péritonéale : 31 cc. Δ = — 0°,71.

NaCl . . . . 0gr,124 (4,0 p. 1000)
Saccharose . . . . . 0gr,201 (6,5 —)

Exp. XXVI. — Trois cobayes : *ligature de la vessie et des uretères*. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de saccharose à 25 p. 100, renfermant 2gr,50.

A. Cobaye de 400 grammes. Tué au bout de 10 minutes.

Sérosité péritonéale : 17cc,5. Δ = — 1°,12.

NaCl . . . . 0gr,052 (3 p. 1000)
Saccharose . . . . . 2gr,457 (150 —)

B. Cobaye de 400 grammes. Tué au bout de 15 minutes.

Sérosité péritonéale : 20 cc. Δ = — 0°,93.

NaCl . . . . 0gr,090 (4,5 p. 1000)
Saccharose . . . . . 2gr,222 (111,1 —)

C. Cobaye de 410 grammes. Tué au bout de 1 h. 45.

Sérosité péritonéale : 23 cc. Δ = — 0°,67.

NaCl . . . . 0gr,138 (6,00 p. 1000)
Saccharose . . . . . 0gr,207 (9,00 —)

La progression du double mouvement de résorption et de transsudation ressort aussi de la comparaison des cobayes A et B dans les expériences XXVII et XXVIII. Celles-ci montrent, en outre, que l'urée accumulée en excès dans le sang, à la suite de l'anurie expérimentale, transsude dans la séreuse en même temps que le chlorure de sodium, contrairement à ce qui a lieu chez l'animal sain.

Mais si la marche des phénomènes régulateurs est analogue chez l'animal anurique et chez l'animal sain, ces phénomènes présentent des différences de degré qui apparaissent lorsqu'on les compare dans le même temps.

Nous connaissons, par les expériences de Meltzer et Salant[1], un effet, en apparence paradoxal, de la néphrectomie

1. Meltzer et Salant, The influence of nephrectomy upon absorption (*Journ. of med. research.*, fév. 1903, p. 33).

sur l'absorption. En injectant comparativement des solutions de chlorure de sodium à des lapins néphrectomisés et à des lapins sains, ces expérimentateurs ont vu qu'elles s'absorbent plus vite chez les animaux privés de reins.

On peut, il est vrai, se demander si la technique de ces auteurs n'est pas passible d'objections. En effet, craignant d'injecter le liquide dans l'intestin, ils le faisaient pénétrer dans le péritoine par une petite incision. Or, cette manière de faire nous paraît avoir l'inconvénient de permettre parfois le reflux du liquide hors de la séreuse, soit pendant l'injection, soit après, malgré les sutures. Nous croyons qu'il est facile d'éviter l'injection dans l'intestin en faisant à la paroi de l'abdomen, saisie entre le pouce et l'index, un large pli qui comprend non seulement les téguments mais les muscles de la paroi; l'aiguille, transperçant ce pli de part en part à sa base, traverse sûrement la séreuse en deux points sans risquer de pénétrer dans l'intestin. Il suffit ensuite de laisser échapper une partie du pli pour faire rentrer la pointe de l'aiguille dans la cavité du péritoine et l'on peut alors faire l'injection du liquide. Il importe seulement de bien fixer les animaux sur le dos pour éviter que, dans leurs mouvements, la pointe de l'aiguille ne produise d'hémorrhagie.

De plus, l'animal sur lequel ont opéré Meltzer et Salant, le lapin, nous paraît moins favorable que le cobaye pour ce genre d'expériences, car son péritoine contient assez souvent un peu de liquide à l'état normal, ce qui est bien plus rare chez le cobaye.

Enfin, la néphrectomie est une opération qui a l'inconvénient de donner lieu à une plaie du péritoine, à une irritation possible de la séreuse, à des hémorrhagies, toutes circonstances qui pourraient altérer les résultats de l'expérience. Aussi croyons-nous préférable de réaliser la suppression de l'excrétion rénale par la ligature des urétères près de leur abouchement vésical. Chez le cobaye on peut, sans blesser le péritoine, attirer la vessie par une petite incision sus-pubienne, et lier à la fois la vessie et les deux uretères. La sécrétion rénale s'arrête et l'animal peut

servir 24 heures après comme s'il avait subi la néphrectomie.

Si nous insistons sur cette technique, c'est parce que nous la croyons préférable. Mais nous devons ajouter qu'elle nous a donné des résultats conformes à ceux de Meltzer et Salant. Le fait mis en lumière par ces auteurs apparaît donc d'autant mieux établi qu'il a pu être vérifié par deux techniques différentes. De plus, Meltzer et Salant n'avaient étudié que la résorption de chlorure de sodium et nous avons obtenu des résultats semblables en opérant avec d'autres corps.

Exp. XXVII. — A. Cobaye de 450 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères.* Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1/2 heure.

Sérosité péritonéale : 15 cc. $\Delta = -0°,78$.

NaCl	0gr,082	(5,50 p. 1000)
Urée	0gr,035	(2,39 —)
Sulfate	0gr,146	(9,76 —)

Absorption : 84 p. 100 sulfate.

Sang : urée, 2 p. 1000.

B. Cobaye de 440 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères.* Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 15 cc. $\Delta = -0°,74$.

NaCl	0gr,09	(6,00 p. 1000)
Urée	0gr,03	(2,06 —)
Sulfate	0gr,11	(7,34 —)

Absorption : 88 p. 100 sulfate.

Sang : urée, 1,71 p. 1000.

C. Cobaye de 442 grammes. Plaie de la paroi abdominale sans ligature de la vessie ni des uretères. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 29 cc. $\Delta = -0°,70$.

NaCl	0gr,191	(6,6 p. 1000)
Urée	0	
Sulfate	0gr,176	(6,1 —)

Absorption : 80 p. 100 sulfate.

Exp. XXVIII. — A. Cobaye de 510 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères.* Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de

10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 16 cc. Δ = — 0°,76.

NaCl	0gr,089	(5,60 p. 1000)
Urée	0gr,052	(3,33 —)
Sulfate	0gr,117	(7,32 —)

Absorption : 86 p. 100 sulfate.

B. Cobaye de 498 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères.* Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 3 h. 1/2.

Sérosité péritonéale : 13 cc. Δ = — 0°,78.

NaCl	0gr,075	(5,80 p. 1000)
Urée	0gr,053	(4,10 —)
Sulfate	0gr,111	(8,54 —)

Absorption : 87 p. 100 sulfate.

Sang : urée, 2,85 p. 1000.

C. Cobaye de 495 grammes. Plaie de la paroi abdominale sans ligature de la vessie ni des uretères. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 3 h. 1/2.

Sérosité péritonéale : 31 cc. Δ = — 0°,68.

NaCl	0gr,204	(6,60 p. 1000)
Urée	traces	
Sulfate	0gr,113	(3,66 —)

Absorption : 87 p. 100 sulfate.

Exp. XXIX. — A. Cobaye de 742 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères.* Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,915. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 25 cc. Δ = — 0°,71.

NaCl	0gr,140	(5,60 p. 1000)
Urée	0gr,079	(3,16 —)
Sulfate	0gr,122	(4,88 —)

Absorption : 87 p. 100 sulfate.

B. Cobaye de 737 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,915. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 25 cc. Δ = — 0°,63.

NaCl	0gr,115	(4,60 p. 1000)
Sulfate	0gr,234	(9,76 —)

Absorption : 75 p. 100 sulfate.

Exp. XXX. — A. Cobaye de 708 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères*. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant $0^{gr},915$. Tué au bout de 2 heures.

Sérosité péritonéale : 17 cc. $\Delta = -0^{\circ},65$.

NaCl.	$0^{gr},102$ (6 p. 1000)
Sulfate.	traces

B. Cobaye de 710 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant $0^{gr},915$. Tué au bout de 2 heures.

Sérosité péritonéale : 18 cc. $\Delta = -0^{\circ},60$.

NaCl.	$0^{gr},118$ (6,6 p. 1000)
Sulfate	$0^{gr},064$ (3,6 —)

Exp. XXXI. — A. Cobaye de 800 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères*. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant $0^{gr},918$. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 21 cc. $\Delta = -0^{\circ},70$.

NaCl	$0^{gr},128$ (6,80 p. 1000)
Urée	$0^{gr},052$ (2,50 —)
Sulfate de soude. . .	$0^{gr},102$ (4,88 —)

Absorption : 89 p. 100.

B. Cobaye de 796 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant $0^{gr},918$. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 33 cc. $\Delta = -0^{\circ},64$.

NaCl	$0^{gr},165$ (5 p. 1000)
Urée	0
Sulfate	$0^{gr},318$ (7,32 —)

Absorption : 66 p. 100.

Exp. XXXII. — A. Cobaye de 585 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères*. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant $0^{gr},183$. Tué au bout de 1/2 heure.

Sérosité péritonéale : 8 cc. $\Delta = -0^{\circ},68$.

NaCl.	$0^{gr},056$ (7 p. 1000)
Sulfate.	$0^{gr},048$ (6,10 —)

Absorption : 73 p. 100.

B. Cobaye de 572 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant $0^{gr},183$. Tué au bout de 1/2 heure.

Sérosité péritonéale : 9 cc. $\Delta = -0°,64$.

NaCl	0gr,037	(6 p. 1000)
Sulfate	0gr,106	(11,18 —)

Absorption : 42 p. 100.

En somme, il ressort de ces expériences que, chez l'animal anurique, 5 fois sur 6, l'absorption a été plus forte et 1 fois égale. La concentration du liquide a toujours été trouvée plus forte. Le volume de la sérosité a été moindre ou égal. Quant à l'afflux de chlorure de sodium, il a varié, mais a plutôt été moindre.

D'ailleurs la quantité du chlorure transsudé dépend, comme nous l'avons établi antérieurement pour l'animal sain[1], de la chloruration de l'organisme. L'expérience suivante vérifie ce fait pour l'animal anurique : on voit que le cobaye qui avait reçu sous la peau du chlorure de sodium (A) renfermait dans son péritoine plus de chlorure que le cobaye auquel on n'en avait pas injecté (C).

Exp. XXXIII. — A. Cobaye de 720 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères.* Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de saccharose renfermant 2gr,50, et sous la peau de 5 centimètres cubes de solution de *chlorure de sodium* renfermant 0gr,50. Tué au bout de 24 heures.

Sérosité péritonéale : 15 cc. $\Delta = -0°,58$.

NaCl.	0gr,104	(7,4 p. 1000)
Saccharose.	traces	

B. Cobaye de 670 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de saccharose renfermant 2gr,50 et sous la peau de 5 centimètres cubes de solution de *chlorure de sodium*, renfermant 0gr,50. Tué au bout de 24 heures.

Pas de sérosité péritonéale.

C. Cobaye de 670 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères.* Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de saccharose renfermant 2gr,80. Tué au bout de 24 heures.

Sérosité péritonéale : 10 cc. $\Delta = -0°,53$.

NaCl	0gr,020	(2 p. 1000)
Saccharose.	traces	

1. *Soc. de Biol.*, 24 oct. 1903, p. 1189, et *Arch. de méd. expér.*, janv. 1904, p. 40.

D. Cobaye de 680 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de saccharose renfermant 2gr,50. Tué au bout de 24 heures.

Pas de sérosité péritonéale.

Si l'on compare les résultats obtenus chez les animaux atteints de néphrites par intoxication et chez ceux qui avaient subi la ligature des uretères, on remarquera une différence bien nette quant à l'absorption. Celle-ci est diminuée, en effet, dans le cas de néphrite toxique et augmentée, au contraire, dans le cas d'anurie par ligature des uretères.

Meltzer et Salant attribuaient à l'excès de concentration du sérum la rapidité plus grande de l'absorption après la néphrectomie. Mais comme cet excès se retrouve aussi dans les néphrites toxiques, où l'absorption présente une modification inverse, il paraît nécessaire de chercher ailleurs la cause de ces différences. Peut-être réside-t-elle dans l'action générale qu'exerce en dehors du rein la substance toxique expérimentée. Les expériences suivantes viendraient à l'appui de cette hypothèse, car elles montrent que, de deux animaux également rendus anuriques par ligature uretérale, celui qui reçoit, en outre, du nitrate d'urane absorbe moins bien, tandis que, de deux animaux également injectés avec du nitrate d'urane, celui qui a subi, en outre, la ligature des uretères absorbe mieux.

Exp. XXXIV. — A. Cobaye de 713 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères*. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 1/2 centimètre cube de solution de *nitrate d'urane* à 0gr,50 p. 100 et de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,915. Tué au bout de 2 heures.

Sérosité péritonéale : 17 cc. $\Delta = -0°,69$.

NaCl	0gr,105	(6,20 p. 1000)
Sulfate	0gr,071	(4,20 —)

B. Cobaye de 708 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères*. Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude renfermant 0gr,915. Tué au bout de 2 heures.

Sérosité péritonéale : 17 cc. $\Delta = -0°,65$.

NaCl.	0gr,102	(6 p. 1000)
Sulfate.	traces	

Exp. XXXV. — A. Cobaye de 815 grammes. *Ligature de la vessie et des uretères.* Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 1/2 centimètre cube de solution de *nitrate d'urane* à 0gr,50 p. 100 et de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 16 cc. $\Delta = -0°,72$.

NaCl	0gr,092	(5,80 p. 1 000)
Sulfate	0gr,097	(6,10 —)

Absorption : 90 p. 100.

B. Cobaye de 820 grammes. Injection dans le péritoine de 1/2 centimètre cube de solution de *nitrate d'urane* à 0gr,50 p. 100 et de 10 centimètres cubes de solution de sulfate de soude, renfermant 0gr,918. Tué au bout de 1 h. 1/4.

Sérosité péritonéale : 35 cc. $\Delta = -0°,64$.

NaCl	0gr,182	(5,20 p. 1 000)
Sulfate	0gr,213	(6,10 —)

Absorption : 77 p. 100.

Enfin, il nous faut encore noter un caractère pathologique des échanges à la suite du trouble apporté à l'excrétion rénale : c'est le passage de l'urée par transsudation dans la séreuse. Nous l'avons constaté aussi bien dans le cas de néphrite toxique que dans celui de ligature des uretères. C'est vraisemblablement l'excès de ce corps dans le sang qui détermine ce passage, car on ne peut guère invoquer, comme pour le cas d'irritation locale de la séreuse par un agent toxique ou infectieux, une altération matérielle de la membrane et un trouble physique de sa perméabilité.

Sous ce rapport, l'excès de l'urée peut être comparé à la présence anormale dans le sang d'une substance étrangère à l'organisme. Dans ce dernier cas, en effet, la substance étrangère passe dans l'épanchement. L'un de nous, avec M. Lœper, a observé le passage du ferrocyanure de potassium introduit par voie veineuse dans l'œdème artificiel provoqué par une injection hypertonique. Nous avons constaté aussi, dans l'expérience V, que le nitrite de soude injecté sous la peau avait passé dans le liquide péritonéal, alors qu'il avait disparu du sang.

C'est peut-être à l'augmentation de la masse du sang, phénomène bien établi en pareil cas, qu'il conviendrait

d'attribuer la facilité plus grande de l'absorption chez les animaux devenus anuriques par néphrectomie ou par ligature des uretères.

Un autre trouble des échanges osmotiques s'observe à la suite de l'insuffisance de l'excrétion rénale, mais cette fois aussi bien dans le cas de ligature des uretères que dans celui de néphrite toxique. Ce trouble porte sur la régulation du chlorure de sodium. A l'état normal, lorsque ce corps est introduit, mêlé à un autre, dans le péritoine, la nécessité de ramener à l'équilibre salin le liquide injecté dans la séreuse ralentit l'absorption du chlorure : il en résulte, au bout d'un certain temps, un écart très grand entre les proportions relatives des deux substances, le chlorure étant resté presque entièrement dans la séreuse et l'autre corps en ayant presque complètement disparu. Or, lorsque l'excrétion rénale est abolie, ou diminuée, l'écart est beaucoup moins considérable, parce que le chlorure est absorbé en plus grande proportion qu'à l'état normal : en d'autres termes, l'équilibre salin ne se rétablit pas aussi bien et la régulation est moins bonne.

C'est ce qui ressort des expériences suivantes :

Exp. XXXVI. — A. Cobaye de 568 grammes. *Ligature de la vessie et des 2 uretères.* Au bout de 24 heures, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution mixte (Δ = — 1°,44) renfermant 0gr,124 de NaCl et 0gr,218 d'urée. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 13 cc. Δ = — 0°,55.

NaCl	0gr,091	(7 p. 1000)
Urée	0gr,048	(3,94 —)

Absorption : 27 p. 100 NaCl; 78 Urée.

B. Cobaye de 570 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution mixte (Δ = — 1°,44), renfermant 0gr,124 de NaCl et 0gr,218 d'urée. Tué au bout de 1 heure.

Sérosité péritonéale : 15 cc. Δ = — 0°,62.

NaCl	0gr,117	(7,80 p. 1000)
Urée	0gr,035	(2,36 —)

Absorption : 6 p. 100 NaCl; 85 Urée.

Exp. XXXVII. — A. Cobaye de 595 grammes. Injection sous la peau de 1/2 centimètre cube de solution de *nitrate d'urane* à 0gr,50 p. 100,

2 fois à 2 jours d'intervalle. Le lendemain de la dernière, injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de chlorure de sodium et d'urée ($\Delta = -1°,65$), renfermant 0gr,154 de chlorure et 0gr,229 d'urée. Tué au bout de 1 h. 1/2.

Sérosité péritonéale : 13 cc. $\Delta = -0°,65$.

NaCl.	0gr,1014	(7,80 p. 1000)
Urée.	0gr,0245	(1,89 —)

Absorption : 35 p. 100 NaCl; 90 Urée.

B. Cobaye de 590 grammes. Injection dans le péritoine de 10 centimètres cubes de solution de chlorure et d'urée ($\Delta = -1°,65$), renfermant 0gr,154 de chlorure et 0gr,229 d'urée. Tué au bout de 1 h. 1/2.

Sérosité péritonéale : 18 cc. $\Delta = -0°,64$.

NaCl.	0gr,1332	(7,40 p. 1000)
Urée.	0gr,0145	(1,35 —)

Absorption : 14 p. 100 NaCl; 94 Urée.

CONCLUSIONS

Dans nos expériences, sous l'influence des *irritations* récentes du péritoine par le nitrate d'argent et par le bacille d'Eberth, qui ont amené, la première, une sécheresse relative de la séreuse et la seconde une exsudation liquide, nous avons vu l'absorption devenir plus active et l'urée transsuder dans le liquide en même temps que le chlorure de sodium.

Les modifications apportées à la *circulation* générale, soit par les changements inverses de pression sanguine que déterminent le nitrite de soude et l'adrénaline, soit par un œdème produit à distance par la ligature des membres, ne nous ont laissé apercevoir que des différences insignifiantes dans les échanges osmotiques. Par contre, l'action locale de l'adrénaline a diminué à la fois l'absorption de la substance introduite et la transsudation du chlorure.

Les troubles des *fonctions nerveuses*, résultant de lésions du névraxe et de l'action des anesthésiques, ont altéré la régulation osmotique, d'une façon variable en ce qui concerne l'absorption, et en diminuant, dans la généralité des cas, la transsudation du chlorure de sodium.

Les troubles des *fonctions rénales* ont modifié l'absorp-

tion, d'une façon différente, suivant la nature de ces troubles. Accélérée par la ligature des uretères, l'absorption a été ralentie, au contraire, par les néphrites toxiques.

Aussi bien dans les néphrites toxiques qu'après la ligature des uretères, la rétention de l'urée a eu pour conséquence la transsudation de ce corps, en même temps que celle du chlorure de sodium, dans le péritoine.

Un autre trouble régulateur, commun aux néphrites toxiques et à l'anurie expérimentale, porte sur la régulation du chlorure de sodium. A l'état normal, lorsque ce chlorure est introduit en même temps qu'un autre corps dans le péritoine, il s'absorbe plus lentement que ce dernier, ce qui assure le maintien dans la sérosité d'un équilibre salin assez voisin de l'état physiologique. Or, en cas d'insuffisance de l'excrétion rénale, cet écart entre l'absorption du chlorure et celle de l'autre corps n'est plus aussi grand, parce que le chlorure s'absorbe relativement mieux, au détriment de l'équilibre salin qui ne se rétablit pas aussi bien.

IV

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LES POISONS DE LA BACTÉRIDIE CHARBONNEUSE

(*Poisons adhérents extraits par les dissolvants des matières grasses*)

PAR

L. BOIDIN

Interne Lauréat des hôpitaux de Paris.

(TRAVAIL DES LABORATOIRES DE M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHAUFFARD ET DE M. LE PROFESSEUR CHANTEMESSE)

A M. Auclair revient le grand mérite d'avoir montré que les matières grasses qui entrent dans la constitution des corps de divers microbes sont douées de propriétés toxiques tout à fait spéciales. Injectées aux animaux, à l'état d'émulsion, elles ne déterminent que peu ou pas d'atteinte de la santé générale, mais reproduisent, au point où elles sont déposées, les mêmes désordres anatomiques que ceux créés par l'agent pathogène dont elles proviennent.

C'est du bacille de Koch que M. Auclair isola tout d'abord cette nouvelle variété de poisons. Il est inutile de rappeller ici ses belles recherches sur ce microbe[1]. Elles ont été

1. J. Auclair, *a*) Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain, — Essais de vaccination et de traitement — (*Thèse* Paris 1897); *b*) Les poisons du bacille tuberculeux humain, la dégénérescence caséeuse (*Revue de la Tuberculose*, juillet 1898); — *c*) Les poisons du bacille tuberculeux humain — Recherches sur la pneumonie tuberculeuse (*Arch. de Méd. Exp.*, 1899); *d*) Les poisons du bacile tuberculeux humain. — La sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse (*Arch. de Méd. Exp.* 1900); — *e*) La nature du processus tuberculeux éclairée par l'étude des poisons du bacille de Koch. L'intoxication tuberculeuse locale (*Revue de la Tuberculose*, 1905).

pleinement confirmées par de nombreux expérimentateurs et sont aujourd'hui bien connues de tous. Cependant la généralisation de cette découverte à d'autres germes se fit attendre quelques années. On crut en effet qu'il s'agissait là d'une propriété spéciale du bacille de la tuberculose, propriété qu'il devait à sa constitution tout particulièrement graisseuse. M. Auclair montra qu'il n'en était rien et qu'une méthode identique à celle qu'il avait employée dans sa première étude, permettrait d'extraire, du corps de nombreux microbes, des matières grasses ayant, d'une façon générale, des caractères et des propriétés de même ordre que celles obtenues avec le bacille de Koch. Dans ce nouveau mémoire[1], il étudia à ce point de vue le bacille d'Eberth, le streptocoque, le gonocoque, le pneumobacille de Friedländer, l'actinomycète, le bacille de Löffler et il constata que leurs extraits graisseux ne déterminent pas d'atteinte de l'état général mais reproduisent au point d'injection la lésion locale propre à chacun des différents microbes dont ils proviennent.

Ces recherches montrent donc qu'à côté des toxines solubles, abandonnées par les microbes aux milieux dans lesquels ils cultivent et bien étudiées jusque là, il faut tenir compte des toxines adhérentes aux corps microbiens et contenues dans leur graisse de constitution. Tandis que les premières, isolées artificiellement et injectées aux animaux, diffusent dans tout l'organisme et déterminent des accidents généraux plus ou moins graves, les secondes, isolées artificiellement et injectées aux animaux à l'état d'émulsion, créent sur place la lésion anatomique.

Quelques auteurs avaient isolé des corps bactériens certaines substances capables de déterminer une réaction locale. C'est ainsi que Büchner a étudié sur un grand nombre de microbes, et en particulier sur le pneumobacille de Friedländer, l'action d'une substance albuminoïde extraite par digestion de ces corps microbiens dans une lessive de

1. J. Auclair, Recherches sur les poisons microbiens. — Les poisons microbiens à détermination locale prédominante (*Arch. de Méd. Expér.*, novembre 1903).

potasse à 0,5 p. 100. Injectée aux animaux, cette substance détermine un appel leucocytaire considérable avec destruction des leucocytes ainsi attirés, ce qui différencie ce processus d'un simple phénomène d'absorption. Mais la réaction est de même ordre, quelle que soit la provenance microbienne de cette substance albuminoïde. Il n'y a donc aucune spécificité dans le processus réactionnel. Or, ce qui fait justement l'intérêt des toxines extraites par la méthode de M. Auclair, c'est qu'elles sont capables de déterminer, non pas seulement un appel leucocytaire, mais la lésion spécifique, la réaction tout entière que crée le microbe vivant dont elles proviennent.

Cette propriété si spéciale des substances grasses bactériennes s'applique donc déjà à un grand nombre de microbes. Il était intéressant de poursuivre ces expériences. Nous nous sommes attachés à étudier à ce point de vue la bactéridie charbonneuse. Nous observions, notre maître M. Chauffard et nous-même, un cas d'infection charbonneuse humaine[1] et nous étions frappés de l'intensité des phénomènes réactionnels locaux. Nous avons cherché à les reproduire à l'aide de toxines débarrassées de tout corps microbien et ces recherches qui forment la première partie de notre travail, ont abouti à des conclusions nettement positives. Nous avons pu déterminer par injection, à l'état d'émulsion, de substances grasses extraites de ce microbe, des lésions analogues à celles obtenues par injection des bactéridies virulentes et identiques de tous points à celles obtenues par injection de bactéridies tuées.

Mais il nous a semblé intéressant de rechercher aussi quelle pouvait être l'action de ces toxines injectées non plus à l'état d'émulsion mais une fois solubilisées et rendues ainsi diffusibles. Rien ne prouve, en effet, que cette solubilisation obtenue artificiellement ne se produit pas dans l'organisme par un mécanisme encore indéterminé. Ces recherches, qui font l'objet de la seconde partie de notre travail, n'ont pas toutes reçu une solution définitive. Ce-

1. A. Chauffard et L. Boidin, Étude d'un cas d'infection charbonneuse (*Soc. méd. des Hôp.*, 17 Juillet 1903).

pendant nous avons obtenu quelques résultats, qu'il nous paraît intéressant de rapporter dès maintenant.

II. — ACTION LOCALE DES EXTRAITS GRAISSEUX DE LA BACTÉRIDIE CHARBONNEUSE

Il est inutile de décrire longuement ici la technique qui nous a servi à extraire ces substances grasses des corps microbiens; elle est identique à celle employée par M. Auclair dans ses recherches précédemment citées. Elle consiste à filtrer sur papier des cultures de bactéridies en eau peptonée après avoir ou non tué ces dernières par la chaleur; on dépose ce filtre dans l'éther ou le chloroforme; on se débarrasse ensuite des bactéridies par filtration à la bougie et on évapore enfin l'éther ou le chloroforme qui ont dissous les matières grasses microbiennes. Cette évaporation est très longue, car on est obligé d'agir avec une assez grande quantité d'éther ou de chloroforme; aussi pour abréger ce dernier temps de l'opération, est-il préférable de commencer à distiller ces liquides jusqu'à ce qu'ils prennent une teinte jaune verdâtre spéciale et répandent une odeur désagréable caractéristique. On met alors le liquide à évaporer dans un verre de montre sur les parois duquel se déposent les extraits graisseux.

Nous avons essayé d'agir plus rapidement en mettant directement dans l'éther les bactéridies râclées sur cultures en milieu solide. Ce procédé est mauvais, car les bactéridies, dès qu'elles sont en contact avec l'éther se réunissent en une masse adhérente à la paroi du vase et ne se laissent qu'en partie entamer par le dissolvant. Il faut donc avoir recours aux cultures en milieu liquide et à la filtration sur papier. Le filtre a justement pour effet d'isoler les unes des autres les bactéridies qui ont pénétré dans ses pores et de permettre au liquide dissolvant de les attaquer isolément. Disons enfin, pour en finir avec ces détails de technique, que le chauffage préalable des bactéridies à 100° pendant 20 minutes n'enlève pas aux extraits graisseux obtenus ultérieurement leur toxicité locale. Celle-ci est peut-être cependant un peu plus forte quand on agit avec des bacté-

ridies non chauffées; il faut alors prendre des précautions dans les opérations ultérieures, car un séjour même prolongé des bactéridies dans l'éther ne leur enlève pas toute virulence, comme nous nous en sommes assuré à plusieurs reprises.

Nous n'avons employé comme dissolvants que l'éther et le chloroforme. L'extrait éthéré est une substance jaune brunâtre, d'apparence cireuse; il est onctueux, visqueux, et a une odeur pénétrante désagréable analogue à celle de quelques résines. L'extrait chloroformé présente à peu près le même aspect, cependant il est plus gras, moins résineux; il a une odeur de vieux suif, de saindoux rance.

Ces extraits bactéridiens gardent, comme ceux des autres microbes étudiés par M. Auclair, la coloration par la méthode d'Ehrlich. Ils ne sont pas solubles dans l'eau, aussi pour étudier leur action locale est-il nécessaire de les injecter à l'état d'émulsion. Celle-ci est facilement obtenue en ajoutant à une quantité d'extrait variant de $0^{gr},01$ à $0^{gr},04^{cgr}$, une goutte de soude au tiers ou une à deux gouttes de carbonate de soude au dixième que l'on dilue ensuite dans un demi à un centimètre cube d'eau distillée. Les accidents observés à la suite de l'injection de ce liquide résultent des matières grasses émulsionnées et ne dépendent en rien du véhicule, comme nous nous en sommes assuré par un grand nombre d'opérations de contrôle.

Ces lésions se sont d'ailleurs montrées identiques après que nous avions employé l'extrait éthéré ou l'extrait chloroformé. Nous n'avons pas observé de dissociation dans les effets toxiques locaux, comme le fait a été bien établi par M. Auclair pour les extraits du bacille de Koch. Mais il n'y a là rien d'étonnant, puisque chez les animaux de laboratoire le processus réactionnel local créé par les bactéridies virulentes elles-mêmes se montre toujours identique sous forme d'œdème. La pustule maligne expérimentale ne se rencontre qu'à titre d'excessive rareté (fait récent de MM. Chauffard et Lœderich)[1]. C'est aussi l'œdème que nous avons toujours

1. Chauffard et Lœderich, Étude d'un cas de pustule maligne (*Bul. de la Soc. méd. des Hôp.*, 28 octobre 1904).

obtenu avec nos extraits et il s'est montré avec des caractères macroscopiques et histologiques identiques chez toutes les espèces animales que nous avons employées (singe, chien, lapin, cobaye). Il serait donc fastidieux de rapporter ici toutes nos expériences, aussi nous contenterons-nous de prendre un exemple dans chacune des deux séries de recherches que nous avons instituées. Nous citerons d'abord les résultats obtenus après injection des extraits dans le tissu cellulaire sous-cutané et ensuite ceux obtenus après leur pénétration dans le poumon par injection intra-trachéale. Nous avons, en dehors du tissu cellulaire, choisi ce dernier organe parce qu'il est facilement accessible et qu'il peut être, d'autre part, infecté primitivement donnant naissance à une des modalités cliniques de l'infection charbonneuse.

a) *Lésions sous-cutanées créées par l'injection des extraits graisseux.* — C'est après injection de quelques centigrammes d'extrait éthéré ou chloroformé au niveau de la joue chez le singe que nous avons obtenu la réaction la plus considérable. Voici d'ailleurs le détail d'une de nos expériences.

EXPÉRIENCE

Le *5 octobre 1904*, au soir, injection à un singe dans le tissu cellulaire de la joue droite de $0^{gr},043$ d'extrait éthéré émulsionné dans un centimètre cube d'eau distillée additionnée d'une goutte de soude au tiers. Nous injectons simultanément à la joue gauche la même quantité d'eau distillée additionnée aussi d'une goutte de soude au tiers, mais ne contenant pas d'extrait.

6 octobre 1904. Au matin, la joue gauche est absolument normale. A droite, au contraire, on constate un œdème volumineux qui déforme tout ce côté de la face; les paupières sont tuméfiées au point de constituer deux gros bourrelets qui cachent à peu près complètement le globe oculaire; la joue forme une tumeur volumineuse, molle, gardant l'empreinte du doigt, enfin, il se dessine sous le maxillaire inférieur et uniquement du côté droit une poche d'apparence gélatineuse se continuant insensiblement avec l'œdème de la joue. Cet œdème est très légèrement rosé, mais il n'y a pas de lymphangite; il n'y a pas d'ailleurs d'infection secondaire comme nous nous en sommes assuré.

Dans la soirée, la réaction devient encore plus intense, surtout aux parties moyenne et inférieure de la face, sous le menton, on constate une poche du volume d'une orange, tremblotante, gélatineuse.

Histologiquement il s'agit d'une exsudation séro-albumineuse, non fibrineuse.

7 octobre 1904. L'aspect est à peu près identique, cependant l'œdème commence déjà à rétrocéder.

8 octobre 1904. La tuméfaction se limite au niveau de la joue au point où l'injection a été pratiquée; en même temps on constate que la tuméfaction n'est plus œdémateuse qu'à sa surface, elle s'indure au contraire dans la profondeur.

9 octobre 1904. L'induration augmente et gagne en surface, la tumeur n'a plus au toucher le velouté qu'elle avait les premiers jours; elle est maintenant rénittente.

Par ponction, on retire un magma épais, blanchâtre, constitué par des polynucléaires déformés nageant dans la sérosité albumineuse.

Les jours suivants l'aspect reste identique, cependant la réaction diminue progressivement et disparaît totalement au bout d'une quinzaine de jours.

Pendant tout ce temps, l'état général n'a été en rien troublé.

On voit donc que la réaction obtenue, après l'injection des extraits éthérés ou chloroformés, consiste essentiellement en un œdème volumineux persistant 2 à 4 jours et auquel succède une nodosité molle qui se résorbe progressivement.

Histologiquement, il s'agit au début d'une exsudation d'un liquide séro-albumineux, non fibrineux, envahi secondairement par un grand nombre de polynucléaires vite nécrosés d'ailleurs et qui, par leur amoncellement, forment une substance analogue à du mastic et se résorbant lentement.

La même expérience faite de nombreuses fois dans le tissu cellulaire de l'oreille du lapin donne des résultats analogues. Au pli de l'aine du jeune chien, la réaction est de même ordre, mais l'épaisseur de la peau la rend moins objective et plus difficile à suivre.

Il était intéressant de rechercher si l'injection sous-cutanée de bactéridies tuées donnait naissance à une lésion analogue à celle obtenue par l'injection des extraits graisseux. On sait, en effet, depuis les travaux de Koch, Maffucci, Prudden et Hodenpyll, Straus et Gamaleia, que le bacille de la tuberculose est encore capable, une fois tué, de produire le tubercule. Nos recherches sur la bactéridie charbonneuse

nous ont montré qu'elle était douée des mêmes propriétés; injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané après chauffage à 100° pendant une demi-heure, elle détermine des lésions absolument identiques à celles créées par nos extraits graisseux. Il se développe un œdème assez volumineux auquel succède une nodosité molle qui se résorbe lentement. Au microscope, on voit que cet œdème est constitué par un liquide séro-albumineux vite envahi par des polynucléaires qui phagocytent les microbes, puis se désagrègent pour former cette substance blanche analogue à du mastic et déjà observée à la suite de l'injection des substances grasses microbiennes.

Mais si la lésion obtenue avec les extraits graisseux et avec les bactéridies tuées s'est montrée absolument identique, il n'en va pas tout à fait de même quand on injecte des bactéridies virulentes. On voit alors se former un œdème notable, mais celui-ci persiste jusqu'à la mort sans que l'on voie apparaître la nodosité mollasse que nous avons décrite. Cette différence nous est expliquée par l'examen microscropique répété du liquide exsudé. Tandis qu'après l'injection des extraits et des bactéridies tuées on constate un afflux leucocytaire considérable résultant évidemment d'une chimiotaxie positive de ces corps pour les leucocytes; avec les bactéridies virulentes, au contraire, on n'observe pas cet appel des éléments blancs; la chimiotaxie est négative, et c'est un fait qu'avait déjà signalé M. Metchnikoff[1], qui oppose dans son livre sur l'immunité les résultats obtenus à ce point de vue par injection à l'oreille du lapin de bactéridies virulentes et de bactéridies atténuées par la méthode pasteurienne; les premières restent absolument libres, les secondes sont au contraire vite phagocytées.

b) *Lésions pulmonaires créées par l'injection intra-trachéale des extraits graisseux.* — Nous passerons vite sur ce point, car les résultats sont absolument analogues à ceux obtenus par l'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané. On observe encore là l'œdème séro-albumineux, et l'appel

1. Metchnikoff, L'immunité dans les maladies infectieuses, Paris 1901, p. 168.

leucocytaire déjà signalés. Cet appel leucocytaire se manifeste sous forme de petits « nodules infectieux » siégeant surtout autour des vaisseaux veineux.

Cette localisation est due vraisemblablement à ce que les extraits s'éliminent par les voies veineuses ou par les lymphatiques qui les entourent. Avec les bactéridies tuées, les lésions sont absolument identiques; l'appel leucocytaire est très net et on voit les polynucléaires s'emparer des microbes pour se nécroser ensuite. Les bactéridies virulentes donnent naissance à un œdème semblable qui entraîne rapidement la mort des animaux. Nous n'avons jamais observé de figures de phagocytose. Nos recherches ne concordent pas à ce point de vue avec celles d'un certain nombre d'auteurs qui ont décrit au niveau du poumon une phagocytose considérable pouvant même suffire à entraver la marche de l'infection.

c) *Conclusions.* — Avant de formuler nos conclusions, disons que nous nous sommes assuré, par un grand nombre d'opérations de contrôle, que les substances grasses obtenues par nous provenaient bien et uniquement de la bactéridie charbonneuse elle-même; que les lésions que nous avons observées ne dépendaient que des matières grasses injectées et enfin que cette réaction n'était pas une réaction banale due simplement à la nature graisseuse de ces substances.

1° Les extraits éthérés et chloroformés de la bactéridie charbonneuse ont une action identique;

2° Ces extraits, émulsionnés, reproduisent la lésion locale de l'œdème malin, mais ne déterminent aucun trouble dans l'état général;

3° Cette lésion étudiée : *a*) dans le tissu cellulaire sous-cutané; *b*) dans le poumon, s'est montrée *absolument identique* à celle créée par les bactéridies tuées. Elle ne diffère de celle créée par les bactéridies virulentes que parce que ces dernières ne déterminent pas d'attraction leucocytaire, tandis que les bactéridies tuées et les extraits bactéridiens produisent un afflux leucocytaire très net;

4° Ces matières grasses contiennent des poisons à action

locale spécifique. On observe, en effet, des lésions toutes différentes quand on injecte les matières grasses extraites d'autres corps bactériens ou des matières grasses non microbiennes.

III. — ACTION GÉNÉRALE DES EXTRAITS GRAISSEUX DE LA BACTÉRIDIE CHARBONNEUSE

Un grand nombre d'expérimentateurs (Hankin et Wesbrook, Marmier, Lando-Landi, Tiberti, Galeotti, Paladino-Blandini, etc.) ont extrait des bactéridies charbonneuses des substances chimiques de natures diverses qui se sont montrées douées de propriétés toxiques générales, préventives ou même curatives. Mais leur action n'a pas été assez décisive pour permettre d'édifier avec elles une méthode de sérothérapie antitoxique. On sait que les meilleurs effets thérapeutiques ont été jusqu'ici obtenus par la méthode de M. Marchoux et de M. Sclavo, en employant le sérum d'animaux sensibles préalablement immunisés par la méthode pasteurienne et supportant ensuite des injections de bactéridies très virulentes.

Quoi qu'il en soit, il semble bien que la bactéridie charbonneuse n'abandonne que bien difficilement ses produits toxiques aux milieux dans lesquels elle cultive. Nous avons pu injecter à des lapins en une seule fois plus de cinquante centimètres cubes d'eau peptonée non chauffée dans laquelle la bactéridie avait cultivé pendant 2, 6, 8 et 18 jours à 37° sans déterminer d'autre accident qu'un peu d'hyperthermie. Il était donc naturel de chercher si nos extraits graisseux, doués d'une toxicité locale si manifeste, n'étaient pas capables aussi de déterminer, une fois solubilisés, des accidents généraux toxiques.

La solubilisation de ces substances cireuses s'obtient à l'aide d'huile d'olive stérilisée; un centimètre cube, ou même un demi-centimètre cube suffit à dissoudre jusqu'à 0,04 centigrammes d'extrait. L'injection pratiquée à l'oreille du lapin a donné les résultats suivants :

Dans notre première expérience, 3 centigrammes d'extrait éthéré provenant directement de la bactéridie recueillie

par nous, dans le cas d'infection charbonneuse que nous observions, a déterminé la mort d'un lapin de $4^{k},350$ en moins de douze heures.

Quinze jours plus tard, on injecte à un lapin de $2^{k},200$, $0^{gr},015^{mgr}$ d'extrait provenant du même échantillon bactéridien. L'animal maigrit considérablement, se cachectise et meurt au 12e jour.

Quinze jours plus tard, nouvelle injection de 0,2 centigr. d'extrait tiré de la même bactéridie conservée dans le laboratoire, sans passage par les animaux. Ce lapin pesant $2^{k},600$ perd un kilo de son poids et meurt au 28e jour sans avoir présenté d'autre accident que cet amaigrissement considérable.

Enfin, quelques mois après, on injecte $0^{gr},015^{mgr}$ d'extrait fabriqué dans les mêmes conditions à une lapine de 3 kilos. Cette lapine, qui était pleine, maigrit de 500 grammes en 18 jours. Elle a mauvais poil, est abattue et avorte. Cet état de marasme persiste encore une dizaine de jours, puis l'animal se remet et guérit.

Une série de nouvelles expériences faites ensuite avec le même microbe reste négative. On exalte alors la virulence de la bactéridie par de nombreux passages à des animaux (cobayes, lapins, chiens) et les extraits que l'on en retire donnent encore deux fois sur quatre tentatives des résultats positifs, entraînant la mort des animaux injectés.

Les résultats de ces expériences méritent d'être discutés. Disons tout d'abord que les matières grasses ainsi injectées n'ont jamais déterminé de réaction locale. Un chauffage préalable de la bactéridie atténue cette toxicité générale qui s'est, d'ailleurs, montrée identique, que les substances employées aient été dissoutes par l'éther ou le chloroforme. Il semble, enfin, d'après l'exposé de nos expériences, que l'action toxique des extraits se manifeste surtout quand on emploie pour leur fabrication une bactéridie très virulente. C'est, en effet, avec celle recueillie directement chez l'homme, qui est, on le sait, relativement très résistant à l'infection charbonneuse, que cette action s'est manifestée avec le plus d'intensité.

Il est regrettable que nous ne soyions pas arrivé à préciser d'une façon plus certaine les conditions dans lesquelles on doit se placer pour obtenir à coup sûr ces effets toxiques, car cette connaissance est indispensable pour juger avec rigueur des modifications que pourraient imprimer à l'organisme des injections répétées de ces substances à doses non toxiques.

Conclusions. — Malgré certains résultats un peu discordants, nous croyons pouvoir conclure de cette étude que les extraits éthérés et chloroformés de la bactéridie charbonneuse, injectés après solubilisation préalable par l'huile, sont doués de propriétés toxiques générales qui se manifestent par un amaigrissement progressif aboutissant à la cachexie et à la mort.

Nos résultats positifs doivent entraîner cette conviction, car nous nous sommes placé dans les conditions les plus favorables pour une expérimentation rigoureuse. Nous nous sommes assuré, en effet, que l'huile injectée aux doses employées n'était pas toxique par elle-même. Nous nous sommes assuré qu'il ne pouvait s'être glissé aucune erreur dans la filtration. Le sang de tous les animaux qui ont succombé a été ensemencé largement et n'a jamais décélé la présence de bactéridies. Faisons remarquer, d'autre part, que bien des fois nous avions préparé les extraits que nous utilisions pour l'étude de leur toxicité locale sans avoir, au préalable, chauffé les cultures; or aucun de nos animaux ainsi traité n'a présenté de troubles de la santé générale.

IV. — CONCLUSIONS

Les substances grasses extraites de la bactéridie charbonneuse par l'éther ou le chloroforme et injectées, à l'état d'émulsion, dans le tissu cellulaire d'animaux de différentes espèces, reproduisent en ce point la réaction locale que détermine le germe dont elles proviennent. On constate, en effet, la formation d'un œdème assez considérable dû à l'exsudation d'un liquide séro-albumineux. Cet œdème est envahi secondairement par un grand nombre de leucocytes qui

se nécrosent et forment alors une masse blanchâtre, demi-molle, analogue à du mastic. Celle-ci se résorbe lentement. L'injection de bactéridies tuées détermine une lésion *absolument identique* à celle créée par les extraits graisseux.

L'inoculation de bactéridies virulentes donne naissance à une réaction qui ne diffère des précédentes que par l'absence d'afflux leucocytaire.

Au niveau du poumon, après injection intratrachéale d'extraits graisseux, de bactéridies tuées et virulentes, on peut constater une analogie absolue avec ce qui se passe dans le tissu cellulaire sous-cutané.

En aucun cas l'injection des extraits graisseux à l'état d'émulsion ne détermine d'atteinte de l'état général. Il n'en va pas de même quand on les injecte après les avoir préalablement solubilisés dans l'huile. On n'observe jamais alors de réaction locale, mais l'animal maigrit, se cachectise et meurt en un temps que nous avons vu varier de 12 heures à 28 jours. Malheureusement ces derniers accidents ne se sont pas montrés constants dans toutes nos expériences et nous n'avons pas pu fixer encore avec une rigueur absolue les conditions qui règlent l'apparition de cette toxicité générale.

V

SUR LES LÉSIONS NON FOLLICULAIRES EXPÉRIMENTALES DUES AU BACILLE DE KOCH

PAR

MM. Léon BERNARD et M. SALOMON

D'après les notions classiques, le nodule tuberculeux est considéré comme le mode réactionnel unique et spécifique des tissus de l'organisme à l'invasion du bacille de Koch ; le follicule, plus ou moins typique, représente la seule expression anatomique de la tuberculose.

On a pourtant été amené à reconnaître à la tuberculose une série d'altérations, qui ne présentent pas la constitution folliculaire, et se rapprochent au contraire des lésions inflammatoires communes ; l'existence de ces altérations a été vérifiée sur la plupart des organes, si bien qu'il n'y a guère lieu d'en dresser la liste aujourd'hui ; récemment encore Poncet rassemblait ces faits sous le terme un peu équivoque de « tuberculose inflammatoire ».

La pathogénie de ces lésions prête plus à contestations que leur existence ; la plupart des auteurs ont eu tendance à les attribuer plutôt aux toxines sécrétées par le bacille qu'à l'action même de celui-ci ; seul, peut-être, André Jousset a professé une opinion inverse à l'occasion des lésions de cette nature, observées au niveau des reins. Il semble qu'on ne puisse éclairer cette question que par l'expérimentation, et la tentative que nous en avons faite nous a donné des résultats démonstratifs.

Lorsqu'on injecte du bacille de Koch dans le cœur d'animaux (chiens et lapins), on observe les lésions suivantes du cœur et des reins : sur la surface du péricarde, sur celle de l'endocarde, au niveau du ventricule gauche, et aussi parfois sur les autres zones et jusque sur l'endaorte, enfin à

la coupe des reins, on voit des granulations jaunes, à contours nets, impossibles à énucléer ; en outre, le parenchyme rénal, où elles sont incrustées, présente un aspect anormal, pâle, opalin. Le microscope montre pour ces lésions la constitution suivante : les granulations de l'aorte et de l'endocarde, sur la nature folliculaire desquelles aucun caractère macroscopique ne pourrait *a priori* faire concevoir le moindre doute, sont en réalité formées par un dépôt de fibrine reposant sur la lame fibro-élastique de la partie profonde de la séreuse et recouvert par la mince lame endothéliale ; le dépôt fibrineux est divisé en minces fibrilles entre-croisées et formant des mailles, où sont épars de nombreux lymphocytes et où l'on distingue çà et là, à la partie profonde, quelques rares bacilles de Koch. Sous l'endocarde, et dans les espaces conjonctifs du myocarde, on voit d'autres granulations ; mais celles-ci présentent le type des follicules épithélioïdes habituels, avec ou sans cellules géantes. Sous le péricarde, les granulations sont formées de nodules lymphocytiques, plus ou moins mêlées de cellules épithélioïdes. Enfin, au niveau des reins, les altérations réalisent le type que nous avons dénommé « néphrite tuberculeuse folliculaire » ; en effet, à côté de follicules typiques, qui constituent les granulations macroscopiques, on voit des lésions épithéliales et interstitielles profondes du parenchyme : les cellules tubulaires sont aplaties et granuleuses, ou gonflées et opaques ; les noyaux sont peu ou pas colorés, la lumière des tubes est comblée par des cylindres granuleux ou cellulaires ; tous les glomérules, infiltrés, ont une capsule épaissie, fibroïde ; entre les tubes, il existe une infiltration diffuse de cellules rondes, qui tend à l'organisation fibreuse vers la périphérie des tubercules.

Tel est le complexus lésionnel, fait de lésions folliculaires et de lésions non folliculaires, que provoque au niveau du cœur et des reins l'injection intra-artérielle du bacille de Koch. Il ne se présente pas aussi complet d'une manière constante ; mais nous l'avons réalisé dans la majorité de nos expériences, qui ont porté sur quatre chiens et onze lapins.

Lorsqu'on injecte le bacille de Koch dans les veines de lapins, il ne se produit plus de lésions cardiaques; mais des lésions rénales se développent, qui rappellent avec une moindre richesse les précédentes; le microscope y décèle, en outre de quelques tubercules, une infiltration de cellules rondes, agminée par places en petits nodules périartériels, qui irradient entre les tubes voisins; plus diffuse en d'autres régions ; caractérisée ordinairement par la présence de bacilles de Koch. Cette néphrite interstitielle tuberculeuse est encore plus nette à la suite de l'injection sous-cutanée ou intra-péritonéale du bacille de Koch : celle-ci ne détermine que de très rares follicules; mais elle entraîne une infiltration diffuse de lymphocytes, qui entourent les tubes comme de collerettes, et qui se marque par la présence des bacilles dans l'intervalle des lymphocytes; parfois cette réaction interstitielle, non agminée, diffuse, et bacillifère, est seule réalisée, à l'exclusion de toute formation nodulaire.

Ainsi donc, on peut provoquer chez les animaux inoculés avec le bacille de Koch des lésions qui n'ont aucun des caractères des formations tuberculeuses ; nous les avons observées au niveau du cœur et des reins; peut-être existent-elles également dans d'autres organes. Ces lésions ne se différencient en rien de celles de l'inflammation, provoquée par d'autres agents pathogènes; leur structure ne revêt aucune marque spécifique, ni même spéciale : ce sont des réactions fibrineuses, au niveau de l'endocarde; des réactions d'infiltration embryonnaire et de glomérulo-néphrite, pour le tissu interstitiel du rein, des altérations cellulaires banales avec production de cylindres, pour les tubes de cet organe. Et pourtant leur nature ne peut être révoquée en doute, car non seulement leur déterminisme expérimental en affirme l'origine, mais encore la présence des bacilles à leur niveau en consigne l'authenticité et en explique la genèse. L'expérimentation ne laisse place à aucune des discussions qui peuvent obscurcir l'interprétation de semblables lésions, observées chez l'homme.

La conclusion qui se dégage de ces faits s'impose avec évidence : le bacille de Koch est capable de provoquer, à

côté des formations folliculaires bien connues, des lésions non folliculaires, de l'apparence la plus banale ; et ces lésions, il les provoque sur place, non pas loin du foyer bacillaire, à l'aide de poisons sécrétés par lui et diffusés hors de lui, mais bien au siège même de son activité parasitaire, sous l'influence de sa présence même.

Une question se pose : quelles conditions déterminent plutôt l'un que l'autre des deux ordres de lésions, la lésion folliculaire ou les lésions non folliculaires? S'agit-il d'une activité toxique particulière du bacille dans chaque cas? On sait que Auclair, et d'autres après lui, ont pu reproduire les deux types de tubercules, fibreux et caséeux, à l'aide des poisons à action locale solubles dans le chloroforme et dans l'éther, que secrète le bacille. On pourrait supposer que les bacilles aptes à fournir ces poisons peuvent édifier des tubercules, et que les bacilles dépouillés de cette activité toxique particulière agissent comme feraient d'autres bactéries. Nous ne le pensons pas, pour plusieurs raisons : d'abord nous avons démontré expérimentalement que les poisons à réaction locale provoquent non seulement la caséification, mais encore des lésions épithéliales et des réactions de sclérose embryonnaire interstitielle d'aspect banal au niveau des reins. En outre, dans les expériences que nous avons rapportées ici même, les deux ordres de lésions sont déterminés concomitamment par le même bacille, et l'on voit côte à côte des follicules typiques et des lésions non folliculaires. Cette constatation exclut l'hypothèse que nous formulions.

Pour une part, la réaction propre à chaque tissu explique la différence des lésions : c'est ainsi qu'au niveau du cœur, le même bacille engendre des végétations fibrineuses sur l'endocarde, et des nodules folliculaires dans le myocarde. Si l'on rapproche ce fait de celui qu'a montré Péron, à savoir que le bacille inoculé dans la plèvre y suscite également la production de membranes fibrineuses, on peut en conclure qu'il semble que la tuberculisation des séreuses, au moins en surface, se manifeste constamment par une réaction fibrineuse banale.

Mais cette spécialisation réactionnelle de tissu ne peut

expliquer les faits que nous avons constatés sur les reins. Ici, d'autres considérations s'en dégagent; c'est qu'il n'y a peut-être pas de différence essentielle entre les différents processus observés ; les termes extrêmes de cette série de lésions, le follicule typique d'une part, l'infiltration embryonnaire diffuse d'autre part, ne paraissent guère pouvoir être identifiés, même pas rapprochés; en réalité, tous les intermédiaires se rencontrent ; nous avons pu noter tous les faits de passage, sur un même rein, entre la sclérose en voie d'organisation et la sclérose embryonnaire, entre l'infiltration lymphocytaire diffuse et les nodules lymphocytiques, entre ceux-ci et les follicules les plus typiques : l'identité d'origine et de nature de toutes ces lésions est affirmée par la présence du bacille de Koch à leur niveau. Et si, envisagées isolément, elles paraissent très différentes et étrangères entre elles, nos expériences les présentent comme les modes réactionnels variables du tissu conjonctivo-vasculaire rénal au bacille de Koch ; le follicule ne serait que l'expression la plus haute en même temps que la plus différenciée, mais nullement spécifique et exclusive, des réactions inflammatoires multiples et complexes que le bacille de Koch est susceptible .de provoquer dans les tissus; toutes sont des réactions de défense; certains tissus n'ont à leur disposition qu'un certain type de réaction défensive, ainsi en serait-il de la réaction fibrineuse pour les séreuses (Gilbert); ainsi s'explique que là le bacille n'engendre que des granulations fibrineuses. D'autres tissus se défendent par l'afflux leucocytaire ; dans ses modalités habituelles, celui-ci représente la défense commune contre les agents ordinaires ; le bacille de Koch peut ne pas exiger de plus puissants efforts; dans des agressions plus violentes, il nécessiterait des formations plus spéciales et plus actives de défense; c'est alors que se constituerait le follicule. Telle est l'hypothèse qui permettrait de comprendre les faits que nous avons voulu mettre en lumière ; mais ce sont surtout les faits qui importent; nous les résumerons en retenant que l'expérimentation démontre que le bacille de Koch est apte à provoquer des lésions non folliculaires au sein des tissus.

VI

DE L'EMPLOI DE LA POMME DE TERRE VIOLETTE COMME MILIEU DE CULTURE

PAR

L. RODRIGUEZ

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS)

On n'a jusqu'à présent employé en bactériologie, comme milieu de culture, que les variétés blanches de pommes de terre. Elles donnent des indications pour la détermination de certaines espèces microbiennes, mais ces indications sont en nombre assez restreint. Seul, le bacille de la morve donne une culture suffisamment caractéristique pour qu'on puisse lui attribuer une valeur diagnostique certaine.

D'autre part, on a cherché dans les milieux colorés un moyen pratique de différentiation des espèces microbiennes. Ces milieux sont tous à base de gélatine ou de gélose lactosée, à laquelle on ajoute, comme Wurtz, de la teinture de tournesol; du sulfoindigotate de soude et du bleu de méthylène, comme Spina; ou des colorants anilinés, comme Nœgerath et Ramon.

La teinture de tournesol a été également utilisée par M. Chantemesse dans son gélodiagnostic; et par Drigalski-Conradi dans la préparation des plaques de gélose colorée. Duclaux s'était aussi servi du lait tournesolé, mais tous ces milieux sont colorés artificiellement et quelques-uns sont même d'une préparation délicate.

Il nous a semblé intéressant de savoir si l'on ne pourrait

utiliser les variétés colorées des pommes de terre comme milieu de culture dont le principal avantage serait d'être coloré naturellement.

Nous avons essayé, dans ce but, une variété dont la coloration normale, violet améthyste plus ou moins foncé, vire au rouge sous l'influence des acides, et au bleu hortensia et ensuite au vert, sous l'action des alcalis. Elle est connue dans le commerce sous le nom de « Negresse » et constitue une variété dont le goût est à peu près le même que celui des pommes de terre ordinaires.

Au point de vue qui nous occupe, on peut la préparer de la même manière que la pomme de terre blanche : on la coupe en tranches d'égale épaisseur qu'on met dans des tubes de Roux et que l'on stérilise à l'autoclave à 120°. Le temps de la stérilisation ne doit pas dépasser 1/4 d'heure sous peine d'altérer la matière colorante.

Nous avons cultivé sur ce milieu la plupart des espèces microbiennes et mycosiques. Sans nous étendre ici sur les résultats que nous avons obtenus et qui feront l'objet d'un autre travail, nous pouvons dire que ce milieu convient parfaitement à la plupart des microbes. De plus, sous l'influence de ces derniers, la pomme de terre change de couleur; elle prend une teinte rouge si la culture acidifie le milieu, une teinte bleue ou verte si elle l'alcalinise; elle reste violette avec les cultures neutres.

Nous signalerons seulement aujourd'hui les réactions et les caractères que présentent trois espèces bacillaires morphologiquement très voisines; ces données pourraient être utilisées pour le diagnostic de ces espèces.

Ce sont : Le bacterium coli (type Escherich); le bacille typhique (type Eberth-Gaffky); le bacille dysentérique (type Chantemesse et Widal).

Nous remarquerons tout d'abord que chacune de ces trois espèces microbiennes ne donnent pas dans leurs cultures sur pomme de terre violette une réaction qui soit toujours la même; au contraire, suivant les échantillons ensemencés, celle-ci peut varier dans des limites assez étendues, contrairement à ce qu'on observe pour la plupart

d'autres bacilles, le charbon ou celui du choléra, par exemple.

1° *Bacterium coli :* Nous avons utilisé, pour nos expériences, 14 colonies recueillies dans des selles normales d'adulte. Après nous être tout d'abord assurés que ces 14 échantillons présentaient toutes les réactions du B. d'Escherich (fermentation de la lactose, coagulation du lait, formation d'indol, etc.), nous les avons ensemencées sur pomme de terre violette. Après 24 heures ou quelquefois 48 heures d'étuve à 37°, la culture est abondante en nappe, d'un blanc grisâtre tirant parfois sur le jaune. Autour d'elle la pomme de terre a viré au *vert malachite* d'une manière tout à fait nette. La réaction est donc fortement alcaline; nous nous sommes assuré que cette alcalinité était due à la formation d'ammoniaque. Aucune autre espèce de celles que nous avons étudiées ne présente cette réaction d'une manière aussi précoce, aussi intense et aussi complète. Le bacille lactique seul peut faire verdir la pomme de terre en deux jours, mais l'aspect de la culture suffit pour faire le diagnostic.

Le bacille d'Escherich conserve la propriété de faire verdir la pomme de terre pendant quelques générations seulement; le plus souvent à partir de la 4e ou 5e génération, la pomme de terre peut rester violette. Il y a même les échantillons qui peuvent faire virer la teinte normale au mauve ou au rose pâle, tout en gardant les autres caractères de coli. Ce fait nous explique les divergences de quelques auteurs qui ont trouvé que la réaction du coli-bacille était tantôt alcaline, tantôt acide.

Bacille d'Eberth. — Les échantillons dont nous nous sommes servi provenaient soit des cultures conservées dans les laboratoires, soit des colonies isolées de selles de typhiques. Nous les avons vérifiées par la culture dans les différents milieux et par la réaction de l'agglutination.

Les cultures du bacille typhique sont généralement plus visibles que celles que l'on obtient sur une pomme de terre blanche; elles poussent plus lentement et sont moins vigoureuses que celles du coli-bacille. Assez souvent la surface

ensemencée prend une teinte blanchâtre brillante, vernissée, comme l'a indiqué M. Chantemesse; le relief n'est pas apparent, nous n'avons constaté que très rarement la teinte grise ou jaunâtre signalée par certains auteurs.

Autour de la culture, la pomme de terre prend une teinte rose ou mauve qu'il est facile de distinguer de la teinte violette primitive.

Cette teinte rose n'est pas absolument constante, nous l'avons vu manquer avec des échantillons nullement suspects; dans ces cas, nous avons obtenu des cultures soit bleuâtres, soit vertes, dénotant une alcalinité assez forte.

Bacille dysentérique. — Nous avons employé des échantillons que nous devons à l'obligeance de M. Binot, chef de laboratoire à l'institut Pasteur, et, comparativement, ceux que nous possédions au laboratoire d'hygiène de la Faculté de médecine.

Les variétés que nous avons étudiées appartiennent au type Chantemesse et Widal : elles sont cultivées sous le nom de : « Chantemesse et Widal », « Dopter et Vaillard », et de « Shiga ».

La réaction normale de ces trois variétés est en général faiblement alcaline, la pomme de terre prend une teinte bleu hortensia; dans les cas d'une alcalinité plus intense elle prend la couleur verte, mais seulement autour de la culture. L'alcalinité de certaines cultures peut être tellement faible qu'on pourrait croire que le milieu reste neutre.

Indépendamment de ce fait, les bacilles dysentériques présentent, dans leurs cultures, quelques particularités qui les éloignent aussi bien du bacille typhique que du bactérium coli. Les cultures, malgré qu'elles soient abondantes, n'ont qu'une faible tendance à s'étendre en surface. La tache qu'elles forment est saillante, irrégulière, crémeuse et luisante, d'une coloration gris-perle ou gris-jaunâtre.

Nous avons essayé de différencier par ce procédé les trois variétés de bacilles dysentériques l'une de l'autre : nous n'avons pu y parvenir.

Lorsque la pomme de terre est très colorée, l'eau de condensation prend des teintes variées.

Elle est verte et trouble avec les cultures alcalines *B. coli*, elle prend une teinte jaune-ambré ou rose-clair avec les cultures des bacilles typhiques ou dysentériques.

Mais l'appréciation de ces nuances de l'eau condensée au fond des tubes est parfois assez délicate, ce qui lui enlève toute valeur diagnostique.

Nous pouvons donc résumer ce qui précède de la façon suivante :

1° *Bacille d'Escherich.* — *B. coli*, coloration blanchâtre de la culture, coloration verte de la pomme de terre. Réaction nettement alcaline quand le bacille vient d'être isolé des selles. A partir du 4e ou 5e réensemencement, la réaction peut être soit neutre, soit même alcaline.

2° *Bacille typhique.* — Aspect blanchâtre vernissé de la culture. Coloration rose ou mauve de la pomme de terre. Réaction le plus souvent acide, parfois neutre ou alcaline.

3° *Bacille dysentérique.* — Enduit gris-jaunâtre crémeux. Coloration bleuâtre ou verte de la pomme de terre réaction généralement alcaline.

Nous avons cru utile d'indiquer les caractères et les réactions de ces trois espèces dont la différentiation n'est pas toujours facile, car les réactions pourraient fournir dans les cas *typiques* des indications qui seraient loin d'être négligeables pour le diagnostic de ces espèces.

VII

INFECTION MIXTE ÉPIDÉMIQUE

(*Infection paratyphoïde et septicémie entérococcique*)

PAR

M. E. SACQUÉPÉE

Médecin-major de 2e classe
Chargé du Laboratoire militaire de bactériologie de l'Ouest
(Hôpital militaire de Rennes)

A côté de la fièvre typhoïde, nettement définie par son agent pathogène et par ses lésions anatomiques, la clinique et l'étiologie s'accordent à reconnaître l'existence d'un vaste groupe mal délimité, le groupe des fièvres continues. Sous le couvert de l'uniformité symptomatique, base des classifications médicales, la nosographie range sous cette étiquette les affections les plus disparates. Peu à peu, leur nature se découvre, une pathogénie mieux éclairée rattache à leur cause précise une part plus ou moins grande de ce groupement artificiel ; nombre d'agents morbides sont venus tour à tour amputer à leur profit la vieille classe des fièvres synoques et des fièvres gastriques : tels le bacille de Koch, l'hématozoaire du paludisme, les colibacilles, les bacilles paratyphiques, etc. Déjà longue est la liste des microbes incriminés; et, comme si leur diversité ne suffisait pas à embarrasser les recherches biologiques, on les voit parfois s'associer entre eux, compliquant l'étiologie, alors que l'étude clinique hésite à déceler dans leurs effets pathogéniques un cachet indécis d'originalité.

C'est grâce à cette complexité étiologique que les faits, rapportés dans cette note, méritent de fixer l'attention. Ils appartiennent en effet au groupe des infections mixtes; et l'intérêt qui les souligne nous a paru d'autant plus digne d'être signalé, qu'ils ont sévi sous forme épidémique, et que les microbes rencontrés présentent un intérêt actuel plus

considérable. Si, en effet, l'agent (ou les agents) des infections paratyphoïdes, et l'entérocoque — les deux complices de ce méfait — commencent à être connus, si leur valeur pathogène est indiscutable [1], nous sommes insuffisamment renseignés sur les réactions qu'ils provoquent, encore moins sur les effets de leur action combinée.

L'état sanitaire de la garnison était excellent, quand tout à coup se dénonça une petite poussée épidémique, d'ailleurs limitée dans son expansion et rapide dans sa marche. Du 5 au 12 avril, huit hommes étaient atteints : un même régiment, logé dans une seule caserne, fournit six malades, dont cinq appartenaient à la même compagnie, plus fatiguée, dit-on, que les voisines. Avant cet épisode, comme pendant les deux mois suivants, aucun fait analogue ne fut observé.

L'histoire clinique des huit malades fut, dans ses grands traits, identique pour tous ; il nous suffira de rapporter l'une d'entre elles.

H..., 22 ans, jeune soldat. Rien d'intéressant dans les antécédents héréditaires ou personnels ; pas de fièvre continue ou d'embarras gastrique antérieurs.

Brusquement, le 10 avril, H... éprouve une violente rachialgie, rapidement accompagnée de céphalée, d'anorexie et de courbature généralisée. La nuit suivante, insomnie et quelques cauchemars.

Le 11, les phénomènes douloureux s'atténuent, les autres symptômes persistent. Les selles deviennent plus fréquentes, quatre dans la journée, accompagnées de légères coliques.

Le 12, entrée à l'hôpital. On constate un état saburral de la langue, un peu desséchée ; une rougeur diffuse du pharynx, des amygdales et du voile du palais. — L'abdomen est légèrement météorisé ; la pression profonde dans la fosse iliaque droite éveille une douleur obtuse, et provoque des gargouillements. La rate et le foie sont augmentés de volume : la matité splénique est perceptible sur quatre travers de doigt ; le bord inférieur du foie déborde les fausses côtes de 5 centimètres. On note quelques râles de bronchite diffuse ; le cœur est normal, le pouls régulier, non dichrote ; 80 pulsations par minute. T. 38° m., 39°,3 s. — Les urines sont très colorées, non albumineuses ; les selles, liquides, présentent une teinte ocreuse.

1. Voir en particulier, pour le bacille paratyphique : *Rev. gén.* de Levi-Sirugue, *Arch. gén. de méd.*, 1903 ; — de Bensaude et Rivet, *Gaz. des hôp.*, avril 1904 ; — *Thèse* Ronneaux, Paris, 1904 ; — Sacquépée et Chevrel, *Presse médicale*, août 1905 ; — et pour l'entérocoque : notes de Thiercelin à la *Soc. de Biol.* ; — *Thèse* Trastour, Paris, 1904.

Les signes fonctionnels sont peu accusés : anorexie, diarrhée, toux peu fréquente.

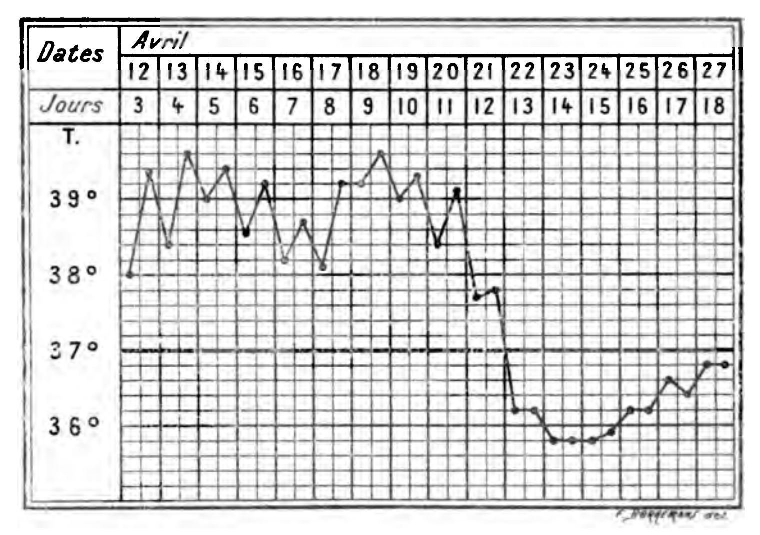
Le 14, survient une épistaxis assez abondante.

Le 15, la diarrhée disparaît, les selles deviennent normales.

Le 16, se montre pour la première fois une éruption cutanée, sur laquelle nous reviendrons plus loin.

Le 18, H... est plus abattu, reste dans un état de demi-prostration; l'intelligence est d'ailleurs intacte.

Dès le 20, les différents symptômes s'amendent rapidement. Le 22



Courbe de température.

— 13e jour de la maladie — en même temps que la fièvre tombe définitivement, l'appétit revient, l'insomnie et la somnolence disparaissent.

La convalescence, très courte, se passe sans incidents.

Pendant cette évolution, la température (courbe I) s'est maintenue élevée de 38° à 39°,6, continue, jusqu'au 11e jour; la chute se dessine le lendemain, et s'achève le 13e jour. Vient ensuite une période de légère hypothermie, enfin le retour à la normale. Le pouls, au cours de la poussée fébrile, donnait 80 à 100 pulsations par minute; il n'y eut jamais de dichrotisme.

Il nous reste à étudier de plus près l'éruption cutanée, simplement mentionnée dans l'observation qui précède. Apparue le 16, 7e jour de la maladie, elle atteignit son maximum d'extension en 48 heures, représentée à cette époque par une centaine d'éléments éruptifs, disséminés sur

le thorax, l'abdomen, le dos, les bras et les cuisses. Les éléments éruptifs appartenaient à deux types différents, bien caractérisés : les deux tiers environ étaient identiques aux *taches rosées* classiques, de coloration nettement rosée, un peu surélevées, disparaissant par une pression très minime, pour reparaître aussitôt; elles s'évanouirent après une dizaine de jours, sans laisser de traces. Bien distincts se présentaient les autres éléments, constitués par des *taches rouge sombre*, circulaires ou ovalaires, souvent centrées d'un point blanc anémique; d'ordinaire légèrement saillantes, elles ne s'effaçaient que sous une pression forte, pour reparaître moins vite que les taches rosées; en tiraillant la peau entre les doigts, on ne parvenait pas à les effacer. Ces taches rouge sombre persistèrent pendant 8 à 12 jours avec tous leurs caractères ; puis leur teinte perdit de son éclat, il persista quelque temps une coloration brun sale, en même temps que l'épiderme s'exfoliait en fines lamelles purpuracées.

Chez les sept autres malades, l'histoire clinique fut analogue dans ses grands traits. La brusquerie du début, avec rachialgie et céphalée, l'anorexie, l'insomnie, l'hypertrophie de la rate et du foie, la double éruption assez abondante de taches rosées et de taches rouge sombre, se retrouvent dans tous les cas; la diarrhée, les épistaxis, la bronchite diffuse, apparurent chez la moitié des sujets. Jamais on n'observa de vomissements, de constipation, de délire, d'hémorrhagie intestinale, ni de complication localisée.

Seule, la courbe de température introduit dans cette monotonie clinique quelque variété. Cinq fois la fièvre dura 13 jours; la plus prolongée persista 22 jours, la plus brève, 8 jours seulement. Le plus souvent continue, elle présenta parfois des rémissions matinales assez marquées, de 1° à 1°,5, généralement insuffisantes pour atteindre la normale. Rarement l'allure d'ensemble parut un peu irrégulière, la courbe s'élevant ou s'abaissant, dessinant des vallonnements de profondeur variable. Deux fois la fin fut marquée par une chute brusque (de 39° à 36° en 36 heures) ; dans les autres cas, la chute fut progressive, en lysis, pendant 3 ou 4 jours.

Un seul malade présenta une rechute : après 12 jours d'apyrexie survint une ascension brusque de température (39°,5), avec céphalée; pas de nouvelle éruption cutanée. Retour rapide à la normale au quatrième jour.

En résumé, l'évolution clinique fut celle des fièvres continues. La plupart des symptômes rappellent la fièvre typhoïde légère ou moyenne; quelques-uns cependant lui sont généralement étrangers, tels le début brusque, la rachialgie et surtout les taches rouge sombre. Jusqu'ici, l'observation clinique permet à peine d'isoler ce syndrome dans le champ immense des fièvres continues; seules, quelques nuances symptomatiques donnent l'impression d'un « génie épidémique » inaccoutumé : reste à déterminer sa véritable nature.

Les *recherches bactériologiques* portèrent sur le sérum sanguin, le sang défibriné et les selles.

1° *Sérum sanguin.* — Devant l'analogie clinique des faits avec la typhoïdette, on devait d'abord contrôler cette impression par la réaction de Widal. Le sérum des huit malades, prélevé deux fois pour chacun d'eux du 5e au 11e jour de la maladie, agglutinait le bacille d'Eberth (échantillon très agglutinable) à 1/10 et 1/20, n'agglutinait plus à 1/30. Pour nous, une réaction aussi faible ne permettait pas de confirmer le diagnostic d'infection éberthienne.

Par contre, ces mêmes sérums exerçaient une influence des plus nettes sur différents échantillons de bacilles, antérieurement isolés, identiques au bacille d'Achard-Bensaude (paratyphique B des auteurs allemands). Variable dans son intensité, l'index agglutinatif (ou limite extrême du pouvoir agglutinant) atteignit 1/500 à 1/2 000, généralement voisin de 1/1000; les bacilles isolés du sang des mêmes malades étaient influencés par les sérums correspondants à un taux plus élevé encore, variable de 1 p. 700 à 1 p. 3 000.

2° *Hémoculture.* — Le sang défibriné fut ensemencé, du 2e au 5e jour de l'affection, suivant divers procédés, dont les résultats furent parfaitemeut concordants. Chez tous les

malades les cultures se montrèrent fertiles : quatre fois le sang charriait deux microbes pathogènes, un bacille et un coccus; cinq fois (dont la rechute), le coccus fut trouvé seul. Bacille d'une part, coccus de l'autre, présentaient les caractères d'espèces microbiennes déjà connues : *bacille paratyphique d'Achard-Bensaude* et *entérocoque*.

a) *Bacille*. — Bâtonnet mobile, facilement colorable, surtout aux pôles, ne prenant pas le Gram.

Cultures : anaérobie facultatif. T^re optima 37°.

Gélatine en strie : bande surélevée, blanc opaque, à bords peu découpés, mesurant 3 à 4 millimètres de largeur;

Bouillon : trouble intense, homogène, sans voile;

Gélose : épaisse nappe blanc gris;

Pomme de terre : culture abondante, saillante, brunâtre,

Sur milieux sucrés : fermentation intense des milieux glucosés; peu ou pas de développement de gaz sur les bouillons lactosés;

Caméléonage du lait tournesolé et du petit lait de Petruschky (coloration rouge après 12-48 heures; coloration bleue après 3-9 jours);

Clarification du lait (en 10 à 15 jours), sans coagulation;

Fermentation de divers autres sucres (lévulose, galactose, dulcite, mannite, maltose);

Absence de fermentation sur le saccharose.

Ce bacille est fortement agglutiné par le sérum des huit malades.

Il est très pathogène pour le lapin et le cobaye, par injection (sous-cutanée ou intra-péritonéale) et par ingestion.

b) *Coccus*. — Se présente en diplocoques, courtes chaînettes, petits amas peu cohérents; il est le plus souvent auréolé, même dans les milieux ordinaires; il prend bien le Gram.

Cultures : anaérobie facultatif.

Gélatine : bande blanchâtre transparente, plate, de 2 à 3 millimètres de large, sans liquéfaction;

Bouillon : trouble intense et rapide, uniforme, sans voile; au fond, dépôt blanchâtre s'élevant en spirale par agitation du tube ;

Gélose en surface : colonies peu épaisses, grisâtres, transparentes, de 1 à 2 millimètres de diamètre;

Pomme de terre : pas de culture apparente.

Lait : Coagulation complète en 24-72 heures. Non pathogène pour le lapin et le cobaye.

Ces différents caractères permettent d'identifier la première espèce au bacille d'Achard-Bensaude (paratyphique B de Kayser), et la seconde à l'entérocoque de Thiercelin.

D'après les constatations précédentes, l'hémoculture décèle donc une septicémie paratyphique inconstante, une septicémie entérococcique constante. Il est assez curieux de constater que, dans les ballons d'ensemencement du sang, jamais les deux espèces microbiennes ne se sont développées simultanément : sur les 12 récipients de culture appartenant aux quatre malades porteurs de la double septicémie, 5 donnèrent naissance exclusivement au bacille, les 7 autres au coccus seul. On peut donc soupçonner une action empêchante d'origine microbienne, l'un des germes prenant possession du milieu de culture, et s'opposant à la végétation de son complice. On conçoit difficilement qu'une distribution si régulière soit l'effet d'un simple hasard, et il semble naturel d'admettre entre les deux agents un certain degré d'antagonisme, au moins en dehors de l'organisme; toutefois, les expériences *in vitro*, tentées avec les deux espèces déjà accoutumées aux milieux de laboratoire, n'ont point confirmé cette hypothèse, car les deux microbes se sont bien développés côte à côte dans les cultures liquides ou solides. Cette question reste en suspens, des expériences plus complètes sont actuellement en cours.

3° *Selles.* — L'étude des selles donne des résultats analogues. Par l'examen direct et par isolements sur milieux appropriés (bouillon gélosé; milieu de Drigalski-Couradi), on mit en évidence trois espèces microbiennes : bacterium coli, b. paratyphique, entérocoque. La proportion relative de ces différents germes était variable suivant les cas; ainsi, 15 à 50 p. 100 des colonies développées sur gélose appartenaient à l'entérocoque. Seule, leur association était constante.

Dans cette trinité microbienne, il est inutile de s'appesantir sur le rôle du colibacille, hôte normal de l'intestin, dont la présence n'implique rien de pathologique. Quant aux deux autres agents, les recherches comparatives ont montré que, dans les selles normales, le paratyphique est absent; l'entérocoque se rencontre souvent, mais en petite quantité. Leur développement luxuriant chez nos malades constitue donc bien un fait pathologique. La flore intestinale, abstraction faite de ses hôtes normaux, dénonçait ainsi la même infection combinée que nous avait déjà révélée l'examen du sang; ce résultat faisait connaître du même coup combien l'intestin participait à l'infection, qu'elle ait ou non pénétré par la voie digestive.

Il résulte des recherches précédentes que chez tous nos malades, deux microbes étaient en cause : bacille paratyphique et entérocoque; l'association microbienne constatée dans les selles fut démontrée dans le sang, grâce au concours de l'hémoculture et de l'agglutination; semblable coexistence dans l'intestin n'a rien de surprenant, et malgré son intérêt pathogénique, n'exige pas d'explication complémentaire. Il n'en est pas de même de l'autre notion, la septicémie combinée.

Ici, en effet, deux hypothèses se présentent à l'esprit; il peut s'agir ou d'une infection mixte d'emblée, ou d'une infection monomicrobienne avec septicémie secondaire. Si nous étions en présence d'un fait isolé, il n'est pas douteux que cette dernière interprétation paraisse suffisante à tout expliquer, car les infections secondaires ne sont point rares, surtout dans les maladies des voies digestives, et elles se rencontrent dans les affections les mieux spécifiées. Au contraire, les infections mixtes d'emblée paraissent beaucoup moins fréquentes. Pourtant, déjà dans les faits sporadiques, il ne manque point d'exemples où l'hésitation est permise, quand la double infection apparaît de manière si hâtive qu'il semble bien difficile de ne la point croire simultanée : il est difficile de concevoir autrement l'existence d'une septicémie streptococcique au 2e jour d'une fièvre

typhoïde à début brusque, époque où les lésions intestinales n'étant pas encore ulcératives n'ont pu livrer passage aux germes d'infection surajoutée.

Mais, dans l'épisode rapporté plus haut, s'impose un argument nouveau dont il est inutile de souligner le poids : l'infection double a sévi sous le mode épidémique. Il faudrait singulièrement torturer les faits pour admettre que, dans tous les cas d'une même épidémie bien spécifiée, soit intervenu constamment un même agent d'infection secondaire, non moins spécifique que celui de l'infection primordiale; hypothèse d'autant plus hasardée que l'entérocoque se rencontre souvent et en grande abondance dans l'intestin des typhiques ou des dysentériques, alors que cependant la septicémie entérococcique est assez rarement signalée chez ces derniers, malgré les ulcérations intestinales qui lèvent l'obstacle normalement constitué par la paroi intestinale. La présence de l'entérocoque dans l'intestin ne suffit donc pas à expliquer sa pénétration dans la circulation générale; pour fomenter cette entérococcie épidémique, il a fallu des conditions particulières, inconnues, mais anormales, étrangères au processus habituel des fièvres continues.

Il nous semble donc qu'il est nécessaire d'accepter cette notion : septicémie d'emblée mixte, paratypho-entérococcique. Son point de départ est presque sûrement dans l'intestin, foyer de multiplication intensive des deux microbes ; l'origine de l'infection est inconnue, mais sans aucun doute chacune d'elles a été puisée à la même source, concordance qui, seule, peut expliquer la constante uniformité des résultats bactériologiques. Cette conception, d'ailleurs, n'attaque en rien la notion solidement établie des spécificités pathogéniques; les bactéries pathogènes les mieux étudiées acceptent volontiers, si même elles ne l'exigent pas, le concours de mainte condition favorisante, et cette dernière est souvent une association microbienne : tels les microbes adjuvants du choléra (Metchnikoff) et du tétanos (Vaillard); tels, vis-à-vis du bacille typhique, le prodigiosus (Roger) et le streptocoque (H. Vincent). Très comparable est l'association paratypho-entérococcique.

Sans doute, devant cette constatation de deux germes très incomplètement connus, il est difficile de savoir lequel joue le rôle principal ; cette question d'ailleurs est oiseuse, car rien n'oblige à donner à l'un d'eux la préséance sur son voisin. Ce sont deux complices dont la culpabilité est égale. Tout ce qu'on peut dire de plus, c'est que la paratyphoïde est moins rare que l'entérococcie, au moins dans l'ouest de la France ; c'est encore que les infections paratyphoïdes ne se traduisent le plus souvent que par les symptômes généraux des maladies infectieuses aiguës, sans cachet bien apparent d'originalité : au contraire, les déterminations entérococciques sont variées, leurs réactions symptomatiques présentent peu ou pas de caractères communs ; la paratyphoïde est un chapitre ordonné de nosographie symptomatique, alors que l'entérococcie englobe à l'heure actuelle les localisations organiques les plus éloignées, sous le couvert artificiel de l'unité étiologique. En tenant compte de ces raisonnements, on serait donc amené à considérer nos faits comme des paratyphoïdes anormales, un peu défigurées par l'adjonction du coccus, de même que la diphtérie prend un masque inaccoutumé sous l'intervention du streptocoque.

En fait, la plupart des symptômes rapportés, dans les observations ci-dessus, sont également signalés dans la paratyphoïde. Pourtant la diarrhée y est rare (Brion) et la multiplication de l'entérocoque dans l'intestin l'expliquerait ici facilement ; l'éruption est formée de taches rosées, non de taches violettes : peut-être ces dernières peuvent-elles être rapprochées des éruptions maculeuses décrites dans certaines septicémies entérococciques [1] ? Une expression clinique un peu anormale ne serait alors que la signature et le témoin d'une étiologie complexe. On peut évidemment sans témérité soutenir une semblable conception.

L'histoire de cette poussée épidémique reste incomplète, car la source infectante n'a pu être précisée. L'explosion simultanée d'infections identiques implique l'existence d'une cause commune, qui, vraisemblablement, a dû résider dans

1. Obs. V et VI, *Thèse* Trastour.

les ingesta ; mais toutes les recherches effectuées dans cette voie sont restées infructueuses.

D'ailleurs les documents font actuellement défaut pour compléter cette étude, car la littérature médicale ne semble pas présenter de faits analogues. Les observations de paratyphoïde se multiplient, au moins à l'étranger (ce qui ne démontre nullement qu'elle soit rare en France) ; on connaît quelques observations d'entérococcie ; mais, à notre connaissance, l'association clinique des deux septicémies n'a pas été signalée.

Luksch [1] s'est-il trouvé en présence d'un fait analogue? Son malade présenta pendant la vie, outre des taches rosées, d'autres taches rouge sombre, en tête d'épingle, localisées aux membres inférieurs ; à l'autopsie, dans la bile et dans un foyer d'infection pulmonaire, l'examen direct décela « des cocci par deux prenant le Gram et des bacilles ne le prenant pas » ; les cultures donnèrent naissance exclusivement au bacille paratyphique. Il est possible que les « cocci par deux » appartiennent à l'entérocoque, mais rien ne le démontre. Néanmoins, la constatation de cette infection mixte et l'existence de taches rouge sombre donnent à l'observation de Luksch quelque ressemblance avec les nôtres.

En résumé, *il existe une forme de fièvre continue due à l'association de l'entérocoque avec les bacilles paratyphiques;* sa physionomie clinique est marquée de traits à peine saillants, malgré son individualité étiologique si accentuée. *Son diagnostic ne peut être établi actuellement que par le concours simultané de deux méthodes au moins, le sérodiagnostic et l'hémoculture.* Employées seules, la première décèle la paratyphoïde, mais laisse ignorer l'entérococcie ; la seconde reconnaît l'entérocoque, mais le bacille lui échappe dans la moitié des cas. Toutes deux sont nécessaires : ce qui démontre à nouveau que les méthodes biologiques sont faites pour se prêter secours et se contrôler, non pour se substituer les unes aux autres.

1. Luksch. Ein Beitrag zur pathol. anat. des paratyphus (*Centralbl. f. Backteriol.*, I, 1903, vol. XXXIV, n° 2).

VIII

NOUVELLES CONSIDÉRATIONS SUR L'IMPORTANCE QUE PEUT AVOIR LA FLORE BACTÉRIENNE ET PLUS PARTICULIÈREMENT LE BACILLE COLI SUR LE MILIEU INTESTINAL DE L'HOMME

PAR

Le Dr Giuseppe PINNA

Privat-docent de Pathologie spéciale médicale démonstrative.
Aide de clinique.

(INSTITUT DE CLINIQUE DE MÉDECINE GÉNÉRALE DE L'UNIVERSITÉ DE CAGLIARI, DIRIGÉE PAR LE Pr J. FENOGLIO)

Ernest Levin (1), après ses premières recherches expérimentales, déclara avoir constaté l'absence de toute vie bactérienne dans la cavité intestinale d'un grand nombre d'animaux de la région arctique; cet auteur s'étonne de l'opinion très répandue qui considère les bacilles du genre *coli* comme nécessaires à la digestion.

Il reprit ses expériences alors qu'il faisait partie d'une expédition en Groenland; ses recherches ont porté sur 480 animaux appartenant à 53 espèces. Or, dans plus de la moitié des cas, exactement chez 55,43 p. 100 des herbivores et 62,83 p. 100 des non-herbivores, il ne rencontra aucun développement bactérien dans les fèces examinées. Le *B. coli* ou les cultures similaires ont été obtenues dans la proportion de 25 p. 100 dans le cas des herbivores, et celle de 21,76 p. 100 dans le cas des non-herbivores; pour la différence il s'agissait de formes staphylococciques, diplococciques, etc.

Ces résultats amenèrent l'auteur à la conclusion que les bactéries poussant sur les milieux usuels de culture, et le *B. coli* en particulier, ne sont pas indispensables à la digestion, quel que soit le régime alimentaire du malade.

Il n'est pas douteux que si Levin a effectivement pu établir que les fèces des animaux des régions arctiques se présentent parfois absolument dépourvues de bactéries — ou tout au moins de bactéries isolables par les moyens ordinaires, — ses conclusions ont une valeur très importante; elles résoudraient une question très discutée jusqu'à ce jour.

Toutefois, sans mettre en doute la rigueur de ses recherches ni l'autorité de sa personne, je crois qu'il est nécessaire d'attendre de nouvelles investigations la confirmation des faits; le positivisme scientifique, sur qui se base la science médicale moderne, justifie une telle exigence.

Et, bien qu'il paraisse résulter des observations faites par Levin que les bactéries du tube digestif, en particulier le *B. coli*, n'ont pas d'action chimique spécifique sur l'ambiant intestinal, cela n'enlève rien à l'intérêt que présente l'étude des germes en cause; il y a tout lieu de se proposer de reconnaître avec soin l'importance qu'ils peuvent prendre, soit comme adjuvants du processus de la digestion s'ils jouent ce rôle, soit comme producteurs des principes toxiques empoisonnant l'organisme et donnant naissance aux nombreuses formes cliniques groupées aujourd'hui sous le nom d'infection intestinale; peut-être avec le temps faudra-t-il aussi dissocier l'infection intestinale en types morbides déterminés chacun, non pas par l'espèce microbienne parasite, mais par la formule chimique du milieu intestinal.

Avant tout, ne serait-il pas au moins utile d'expliquer la présence constante du *B. coli* dans l'intestin humain?

Hammerl n'a observé aucune diminution dans le nombre des bactéries des fèces d'un chien qu'il nourrissait depuis plus d'un mois d'aliments stérilisés. Schottelius a démontré que les poussins à contenu intestinal dépourvu de bactéries vivent peu.

Dans une étude expérimentale récente concernant la

flore bactérienne du canal intestinal, Ballner (2) a, de son côté, vu que les germes du tube digestif sont d'autant plus nombreux que la région considérée est située plus bas : les microbes augmentent en nombre dans le cæcum, davantage dans le gros intestin, encore plus dans le rectum. Cet auteur a fait observer en outre que la présence du *B. coli* et de formes similaires dans les différents segments de l'intestin est une « constante »; que dans l'estomac on ne trouve presque jamais de bactéries, vu l'influence bactéricide de l'acide gastrique, active sur les bacilles et les cocci, inefficace toutefois à l'égard des germes sporigènes.

Les *B. coli* et les bacilles analogues, qu'il appelle bactéries obligatoires, ne proviennent pas, dit-il, des aliments; ces microbes se développent dans le canal intestinal et ils y pullulent; ils se présentent nombreux dans le cæcum et c'est de là qu'ils irradient dans le gros intestin et aussi dans l'intestin grêle.

Les autres formes bactériennes de l'intestin sont appelées facultatives par le même auteur; d'après Lembke, elles seraient introduites avec les aliments.

Étant admis que le *B. coli* habite l'intestin de l'homme en permanence, est-il possible qu'il ne s'y trouve que pour tendre des pièges à l'existence, que pour compromettre la santé de l'être vivant?

Le *B. coli* est capable d'abandonner l'intestin et d'envahir l'organisme; cela a été surabondamment démontré par Wurtz, Macaigne, Ménétrier et Hermann, et c'est ce qui se passe, surtout dans la saison chaude, 24 ou 36 heures après la mort du malade.

Le *B. coli* est également capable de provoquer des infections septicémiques graves; de nombreux auteurs l'ont prouvé. Les observations cliniques et bactériologiques de Widal et Lemierre (3) ont abouti à démontrer positivement la présence du *B. coli* dans le sang en circulation chez les malades affectés de graves infections colibacillaires.

Il est à présumer que dans des circonstances déterminées le *B. coli* peut acquérir une virulence spéciale; il est également permis de supposer que, dans l'ordre normal des

choses, sa présence dans l'intestin a son utilité. D'autre part, à ce point de vue, la prédilection du *B. coli* et ses similaires pour le stationnement dans les parties inférieures de l'intestin est difficile à justifier.

L'individu « bactérie » — la chose est certaine et je prends pour type le *B. coli* — ne vit plus, dans des circonstances déterminées, sa vie régulière, normale; il se développe vicieusemeat, peut-on dire, sous l'influence de causes diverses à élucider; alors il fabrique des poisons, des substances chimiques altérées qui empoisonnent l'organisme, et en outre vont provoquer des lésions histologiques de la paroi intestinale, ouvrant, de cette façon, la porte d'entrée à la pénétration des germes et à l'infection ultérieure de l'organisme.

Dans un précédent travail (4), où je traitais de la flore intestinale bactérienne, j'ai dit avoir noté la diminution à peu près constante du *B. coli commune* dans les matières fécales des individus souffrant des maladies du foie et de l'intestin; dans ces cas ce sont des formes de *paracoli* qui prédominent; je veux dire qu'il s'agit alors d'un *B. coli* qui, en raison de quelque caractère, soit morphologique, soit biologique, ne peut plus être identifié avec le type normal.

J'ai voulu ensuite me rendre compte s'il était possible d'arriver au même fait par l'expérience, en provoquant un catarrhe transitoire de la muqueuse intestinale, et le résultat a été confirmatif.

L'infirmier de cette clinique, nommé B. D..,, s'est gracieusement offert comme sujet d'expérience; c'est un jeune homme sain et robuste à qui j'ai administré le purgatif suivant : résine de scammonée 50 centigrammes, poudre de jalap 25 centigrammes, sucre blanc en poudre 1 gramme.

Le 27, veille de l'expérience, les fèces émises par le sujet en expérience étaient cylindriques, solides, peu odorantes, d'un jaune obscur, pas très abondantes.

Le 28, à 6 h. 30, j'administrai le purgatif. A 8 h. 15 eut lieu la première selle, copieuse; les fèces étaient de couleur sombre, pâteuses, fétides.

A 9 h. 30, se produisit une seconde évacuation de selles quasi

diarrhéiques, en quantité médiocre, avec quelques grumeaux consistants.

A 10 heures, troisième évacuation : fèces diarrhéiques, liquides, discrètement abondantes, plus claires, peu puantes.

Le 29, à 16 heures (4 heures de l'après-midi), défécation d'un petit corps noirâtre, moulé, sans beaucoup d'odeur.

Les constatations bactériologiques pour chaque évacuation ont été les suivantes :

Du 27, *B. coli*, *Micrococcus caudicans*, *Bacillus mesentericus vulgatus*.

Du 28, 8 h. 15, *B. coli*, *Micrococcus ureæ*, *Micrococcus tetragenus*, *sarcina flava*, *Bacillus mesentericus vulgatus*.

Du 28, 9 h. 30, Paracoli, *Bacillus fluorescens liquefacicens*, *Bacillus mesentericus vulgatus*, *Micrococcus ureæ*, *Micrococcus luteus*.

Du 28, 10 heures, *B. coli*, paracoli, *Micrococcus tetragenus*, *Bacillus aquatilis*, *Bacillus mesentericus vulgatus*.

Du 29, 16 heures, *B. coli*, *Bacillus aquatilis*, *Micrococcus luteus*.

Des constatations sériées ci-dessus il résulte que la flore bactérienne, très pauvre en espèces dans les fèces du 27, est composée presque exclusivement de *B. coli;* à la suite de l'administration d'un purgatif elle devint complexe et en outre à la deuxième et à la troisième évacuations tous les *B. coli* isolés ne présentaient pas les caractères typiques qui les individualisent, mais ils s'éloignaient du *coli* vrai par quelque différence culturale, ou microscopique, ou réactionnelle, ou pathogénétique.

A propos de ces faits, je ne puis m'abstenir de faire remarquer que le docteur G. Vadacca, à l'Institut d'Hygiène de l'Université R. de Naples, dirigé par l'éminent professeur V. de Giaxa, a fait une étude expérimentale sur la présence de plusieurs variétés de *B. coli* dans l'intestin de l'homme; il a publié le résultat de ses observations en septembre 1904 (4).

Il dit en parlant du *coli*, — et je répète ses propres paroles — qu'après l'avoir longtemps étudié dans sa morphologie et sa biologie, qu'après l'avoir rencontré dans de nombreuses manifestations pathologiques et jusque dans ce que certains auteurs ont dénommé coli-bacillose généralisée, on en vient à reconnaître l'absolue nécessité de savoir si l'intestin de l'homme est la demeure d'un *B. coli* unique, ou s'il abrite des variétés multiples de ce microbe.

Pour trouver par l'expérience la solution de cette question, il a isolé le *B. coli* directement des fèces d'individus bien portants; de chaque isolement il conserva cinq échantillons. Ayant le soin de choisir les colonies qui présentaient au microscope des différences dans leur forme, l'aspect de leur surface, dans leur contour.

Il examina d'abord pour chaque variété les caractères morphologiques, surtout en ce qui concerne les filaments, puis il nota les caractères culturaux élémentaires de la bactérie; enfin il dosa la virulence et la toxicité de chacune.

Résumant alors les résultats observés à la suite de ses expériences, il conclut en disant que même parmi les échantillons du *B. coli* provenant du même individu, il se trouve des variétés aux caractères différentiels plus ou moins accusés.

Les conclusions terminant le remarquable travail de Vadacca tendraient à confirmer les faits que je relevai en août 1903 et que je publiai dans le premier semestre de 1904. En effet, mes constatations chez des sujets souffrant du foie et de l'intestin avaient beaucoup de rapports avec les siennes; je faisais observer que chez ces malades (voir page 4), tandis que les *B. coli* typiques, normaux faisaient défaut ou bien étaient en quantité médiocre, les formes de simili-coli ou de paracoli prédominaient; c'étaient des formes de *B. coli* qui ne présentaient pas tous les caractères appartenant au *B. coli* type, mais qui se distinguaient nettement de ce dernier par quelque caractère particulier. Il ne semble pas s'agir de variétés de *B. coli* constituant autant d'individualités, mais de variations tenant à un développement anormal : altéré, pathologique pour ainsi dire, du *B. coli* typique.

Or, puisqu'il est possible de faire apparaître des formes paracoliques chez un sujet sain en administrant à celui-ci un purgatif sans action particulière sur les bactéries en général, il ne paraît pas improbable que la présence de formes atypiques de *B. coli* dans les fèces d'individus sains ou présumés tels, représente déjà un fait pathologique en soi.

Et en effet, quoique dans la majorité des cas la forme et la consistance des matières chez les individus sains soient à

mettre en rapport avec le genre de l'alimentation, les fèces se présentent quelquefois avec un certain degré de fétidité; cela indiquerait un état de putréfaction, de fermentation, apte à exercer une influence contraire au développement typique du *B. coli*. Dans de tels cas le sujet ne devrait pas être considéré comme parfaitement bien portant; c'est pourtant ce que l'on fait d'ordinaire.

L'observation clinique de chaque jour permet également de constater avec facilité que les cas sont fréquents où l'individu s'éveille un matin avec une céphalée légère accompagnée de sensation de malaise, de fatigue injustifiée, d'une irritabilité particulière, etc., sans qu'une cause appréciable puisse rendre compte de cet état; pourtant ces observations se font principalemment chez des gens qui ne sont pas bien portants, au sens strict du mot.

Tels sont les légers symptômes, souvent négligés ou passés inaperçus, qui trouvent leur explication dans un fait d'auto-intoxication d'origine intestinale, soit que les bactéries de l'intestin, le *B. coli* en particulier, n'ait pas pu accomplir convenablement son action chimique (s'il accomplit une pareille action, chose qui n'est pas encore prouvée), soit que les fermentations aient été causées par des formes bactériennes spéciales ayant rencontré un milieu propice à leur développement.

Crisafulli à son tour, traitant des états psychopathiques en rapport avec la thyroïde et les auto-intoxications (6), dit que, « parmi ces dernières, celles qui sont d'origine gastro-intestinale sont fréquentes; outre qu'elles constituent par elles-mêmes des facteurs d'importance diverse des maladies aiguës et chroniques, elles réussissent parfois, et ce n'est pas rare, à faire prendre les aspects les plus graves à la phénoménologie psychopathique ».

D'après l'ensemble des observations faites, il est à présumer que le *B. coli* subit l'influence de l'altération du fonctionnement de l'intestin, et que dans les conditions de la vie normale il ne demeure pas inerte, passif dans l'intestin de l'homme, mais qu'il y exerce une action spéciale.

Escherich, Macfadyen, Nenkie, Lieber, d'autres encore,

soutiennent que les bactéries de l'intestin ont une importance très grande dans les phénomènes de la digestion.

Weiss (7), considérant le rôle des microbes intestinaux au point de vue chimique, a fixé son attention sur les bactéries acidophiles, sur les basophiles et sur les anaérobies de l'intestin. Le mémoire concernant les acidophiles a été terminé et publié; parmi les autres détails, il est à retenir que ces bactéries ne sont pas pathogènes, que jusqu'à un certain point, elles prennent part au processus de décomposition des substances ingérées parce que, d'une part, elles produisent de l'acide, et que, d'autre part, elles dissolvent l'albumine et donnent naissance à de l'acide sulfhydrique.

Pour chercher l'agent chimique, ou du moins pouvoir reconnaître l'un des agents chimiques qui, dans le milieu intestinal, affaiblissent la vitalité du *B. coli*, j'ai soumis ce bacille à l'action de nombreuses substances chimiques.

J'ai utilisé l'action coagulante sur le lait que possède le *B. coli*, quoique son pouvoir coagulant ne soit pas constant; ce phénomène est celui qui se prête le plus aisément à la démonstration. J'ai ajouté au lait — en échantillons de 10 centimètres cubes — divers agents chimiques; après stérilisation appropriée, ensemencement avec le *B. coli* et mise à l'étuve à 37°; j'ai observé ce qui suit :

La coagulation provoquée par le *B. coli* se produit aussi bien dans le lait acide que dans le lait alcalin. Si, en effet, on ajoute à 10 centimètres cubes de lait quelques milligrammes — 1 à 3 — d'acide chlorhydrique ou lactique, acétique, etc., — ou de soude ou potasse hydratée, et si le lait souillé de *B. coli* est porté dans l'étuve à 37°, on observe la coagulation du lait après un temps relativement court. Il n'est pas besoin d'ajouter au lait davantage d'acide ou d'alcali, parce qu'alors le lait se coagule ou s'altère, sans que le *B. coli* ait à intervenir.

Semblablement, l'adjonction à 10 centimètres cubes de lait, de bile (1 centimètre cube), de miel, de lactose, de sucre de canne, etc., ne s'oppose pas à l'action coagulante du *B. coli;* cette action paraît même plus énergique, surtout en présence du miel et de la bile. Faisant également

passer à travers le lait souillé de *B. coli* un courant d'acide sulfhydrique ou de gaz d'éclairage; la coagulation n'est pas empêchée.

Puis, essayant des sels variés, j'ai observé que le chlorure de sodium retarde l'action coagulante du *B. coli*. Si, en effet, à divers échantillons de 10 centimètres cubes de lait on ajoute 0gr,01 — 0,05, — 0,10 — 0,15 — 0,20 de NaCl, si on ensemence de *B. coli* et si on porte à l'étuve à 37°, on voit la coagulation se faire d'autant plus tardivement que la quantité de NaCl ajouté a été plus forte.

Par contre, si l'on a des éprouvettes contenant chacune 10 centimètres cubes de bouillon de Lœffler, si on les traite respectivement avec 0gr,01 — 0,05 — 0,10 — 0,20 — 0,50 — 1,00 — 1,50 de NaCl, si on ensemence de coli et si on porte à l'étuve à 37°, le *B. coli* se développe bien dans tous les échantillons; de plus, si de chaque échantillon on fait un transport dans des tubes à 10 centimètres cubes de lait, tous ces derniers échantillons, mis dans le thermostat à 37°, coagulent en même temps.

D'après ces deux dernières expériences, il apparaît à l'évidence que, tandis que le *B. coli* vit bien dans un milieu chloruré sodique, il ne peut y exercer dans toute son ampleur sa faculté de coaguler le lait.

Il semble que de même, dans le milieu intestinal, la présence de chlorures en quantité notable détermine une certaine modification dans la biologie du *B. coli*.

Lorsqu'on étudie, en effet, comment se comportent les chlorures dans les fèces des individus sains et des malades, il semble résulter de mes observations, quoique leur nombre ne soit pas encore assez élevé, que dans les maladies du foie et de l'intestin il y ait une augmentation de chlorure dans les fèces. Ainsi serait expliquée la raison pourquoi l'on observe plus particulièrement les formes paracoliques dans les maladies du foie et de l'intestin.

On a vu que dans l'expérience des bouillons salés le *B. coli* conserve son énergie de développement.

D'autre part, dans le lait salé, l'action coagulante du *B. coli* est retardée.

Cela prouve nécessairement que le retard de la coagulation du lait est dû à un phénomène chimique déterminé par la présence du chlorure de sodium, lequel agit sur les éléments chimiques du lait ou sur ceux qu'élabore le *B. coli*.

Perdrix, Chantemesse, Widal et d'autres ont démontré que le *B. coli* jouit de la propriété de faire fermenter les sucres (glucose, dextrose, lactose, maltose); ils expliquent la faculté de coaguler le lait par la décomposition de la lactose, par conséquent par la mise en liberté de l'acide lactique, lequel précipite la caséine.

Or, si l'on admet que la présence du chlorure de sodium possède une influence chimique retardant la coagulation du lait, on ne peut nier que ce chlorure ne puisse déterminer une action spéciale, non pas tant sur le pouvoir biologique que sur la puissance bio-chimique du *B. coli;* par conséquent, la coagulation du lait provoquée par le *B. coli* est à mettre en rapport avec quelque autre phénomène chimique.

On savait déjà que c'est aux seules bactéries liquéfiantes qu'est réservé le pouvoir protéolytique; la diastase qu'elles sécrètent est celle qui détermine la peptonisation de la gélatine.

Fermi, dans son travail intitulé : *Sur la prétendue peptonification de l'albumine par l'action des microorganismes* (7), s'exprime ainsi : « Les enzymes protéolytiques des microorganismes peuvent dissoudre les albuminoïdes (gélatine, fibrine, caséine, sérum coagulé), mais elles ne les peptonisent pas. Les enzymes en question sont protéolytiques, mais non peptonisantes. » Et plus loin, il ajoute que : « La peptonisation, c'est-à-dire l'hydratation simple, appartient à l'activité des enzymes et non à celle, beaucoup plus énergique, du protoplasma; celui-ci, par ses combinaisons et ses dissociations, produit sur les diverses substances des altérations beaucoup plus profondes que ne font les enzymes. Les enzymes hydratent l'albumine, investissent le saccharose, tandis que le protoplasma décompose les albumines jusqu'à l'ammoniaque et les hydrates de carbone jusqu'à l'anhydride carbonique. »

Les recherches ultérieures de Cacace (8) ont abouti à la

conclusion que les produits intermédiaires et terminaux déterminés par l'action protéolytique ne diffèrent pas de ceux qui se produisent chez les êtres vivants.

Enfin, Finizio (9) est parvenu à démontrer que l'action protéolytique n'appartient pas exclusivement aux bactéries liquéfiantes ; cet auteur a établi que le *B. coli* et le *B. typhi* ont, eux aussi, un pouvoir protéolytique; en outre leur action protéolytique « ne s'accomplit pas par l'intermédiaire de diastases, mais par action directe des microorganismes sur les substances protéiques ».

Quoi qu'il en soit, il paraît hors de doute que le *B. coli* a une action bio-chimique. Certaines expériences que j'ai faites me font croire qu'il élabore une enzyme.

En effet, qu'on filtre une culture en bouillon de *B. coli* tenue 24 heures dans l'étuve à 37° à travers une bougie de Berkefeld B; puis, si additionne un centimètre cube du filtrat à 10 centimètres cubes de lait stérile, si on porte ensuite le tout dans le thermostat à 37°, on voit, après une période de 40 heures environ, le lait se coaguler.

Un échantillon témoin laissé à la température de l'ambiance, de 18° à 24°, ne se coagule pas.

Si l'on tue, au contraire, une culture en bouillon (de 24 heures) de *B. coli* au moyen de quelques gouttes d'acide phénique pur, si on ajoute 1 centimètre cube de ce bouillon à 10 centimètres cubes de lait, la coagulation ne se produit pas. Mais si l'on ajoute 1 centimètre cube du même bouillon à 10 centimètres cubes de lait avec 10 centigrammes de présure, la coagulation du lait se fait, parce que l'action de la présure n'est pas détruite par la présence de l'acide phénique.

Ces expériences tendent à faire admettre que le *B. coli* possède une action bio-chimique; mais comment exerce-t-il cette action dans l'intestin de l'homme, voici ce qui n'est pas encore démontré.

Impressionné par les expériences qui viennent d'être rapportées, et considérant que le chlorure de sodium détermine une certaine modification dans l'activité du *B. coli*, j'ai voulu porter aussi les expériences dans le champ de la

clinique et voir si, en chlorurant fortement l'organisme dans les cas d'infections intestinales, celles-ci pouvaient être aggravées du fait de l'atténuation bio-chimique produite sur le *B. coli*. Le résultat obtenu m'a paru assez démonstratif.

Il s'agit de deux individus atteints de fièvre typhoïde confirmée cliniquement et bactériologiquement, auxquels, dans les premiers 8 ou 10 jours consécutifs à leur admission dans le service, je n'administrai aucun médicament, mais dont je chlorurai l'organisme de chlorure de sodium.

Je leur faisais, matin et soir, une injection hypodermique de 10 centimètres cubes de solution physiologique de NaCl; matin et soir, je leur faisais donner un entéroclysme de solution physiologique de NaCl; en outre, ils avaient pour boisson une solution à 1,5 p. 1 000 de NaCl dans l'eau distillée.

Je ne transcris pas les histoires cliniques qui ont peu d'importance en ce qui concerne la question que j'expose.

Je fais seulement remarquer que par l'effet cette méthode de chloruration, l'état des deux malades allait progressivement en s'aggravant, si bien qu'au bout d'une dizaine de jours d'observation, je crus devoir suspendre prudemment la chloruration.

Le premier malade guérit très bien; le second mourut au commencement du troisième septenaire, et l'autopsie montra l'existence de nombreuses ulcérations dans la partie inférieure de l'iléon et dans la première portion du colon.

Par conséquent, il semblerait que l'empêchement à l'énergie d'action du *B. coli*, par le moyen du chlorure de sodium, ait eu surtout pour effet de permettre le développement surabondant du *B. typhi*. L'aggravation des malades pendant la médication chlorurée ne saurait être expliquée autrement, pas plus que l'apparition précoce des nombreuses ulcérations intestinales chez le deuxième malade, celui qui succomba.

L'examen du sang, fait un grand nombre de fois chez les deux malades en observation, ne présenta aucun fait particulier.

Les urines non plus n'ont pas montré que les reins se ressentaient de l'action prolongée de NaCl, bien que Torindo ait démontré que l'ingestion de sel à doses exagérées peut déterminer chez l'homme des troubles très graves et des néphrites mortelles, et malgré que Combes (10) ait constaté un cas de mort dû à l'empoisonnement par le NaCl.

Toutefois, bien que les deux typhiques n'aient pas introduit dans leur organisme des doses élevées de sel par 24 heures, le traitement par cette substance a dû faciliter le développement du *B. typhi* ou s'opposer à celui du *B. coli.*

En ce qui concerne le développement favorisé du *B. typhi*, Vincent en a donné l'explication; le 4 juin 1904, il a exposé à la Société de Biologie de Paris (11) ses constatations sur le NaCl qui favorise la multiplication de certains microbes pathogènes; en particulier, il aide d'une façon remarquable à celle du bacille typhique lorsqu'on se sert d'injections sous-cutanées de 3 à 5 centimètres cubes de solution forte de NaCl. Le même auteur dit encore que l'injection hypodermique de 3 à 10 centimètres cubes de solution physiologique peut favoriser le développement du tétanos, si celui-ci existe à l'état latent.

Puis, en ce qui concerne l'atténuation du pouvoir biochimique du *B. coli* exercée par le NaCl, il semble que les expériences exposées ci-dessus permettent de conclure d'une façon assez formelle, bien qu'il soit encore nécessaire d'accumuler bien des preuves avant de pouvoir se prononcer d'une façon définitive.

Et avant de terminer, je ne crois pas hors de propos de rappeler qu'Altobelli, à la séance du 4 juillet 1905, de l'Académie Royale des Physiocritiques de Sienne (12), a pu dire : « on sait que le *B. coli* est capable de décomposer le lévulose, le lactose, la saccharose, le maltose, le glucose, l'érythrite, la mannite, en produisant de l'hydrogène, de l'anhydride carbonique, de l'alcool éthylique et des acides (formique, acétique, butyrique, lactique) »...

Or, avec toutes ces propriétés chimiques que possède le *B. coli*, sans compter les autres qui ne sont pas encore bien

définies, est-il possible qu'il reste inactif dans l'intestin de l'homme?

Je suis persuadé que le jour n'est pas éloigné, où l'on pourra conclure en affirmant l'utilité de la présence du *B. coli*, et peut-être d'autres bactéries dans l'intestin de l'homme; on saura aussi que beaucoup de maladies, groupées aujourd'hui sous le nom d'infections intestinales, ne sont que des maladies de nature chimique.

Les infections intestinales sont nombreuses et complexes; il est des formes extrêmement légères et il existe des formes typhiques d'une haute gravité; l'identification bactérienne, pour certaines formes que l'on considère aujourd'hui comme bien déterminées, est imprécise et incertaine.

On parle d'infection par le *B. coli*, les paracoli, le bacille typhique; sont-ce là des formes classiques, indépendantes, ou des formes de passage.

Je veux dire que, étant donné le développement du *B. coli* dans l'intestin de l'homme, développement qui diffère suivant l'état de maladie ou de santé de l'intestin lui-même, certaines formes morbides mal définies pourraient bien n'être pas autre chose que l'expression d'une altération survenue dans le chimisme intestinal.

Ce qui est certain, c'est que, dans l'état actuel des recherches expérimentales, toute conclusion ferme serait préjudicielle et prématurée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Levin. *Skandinavisches Arch. f. Phys.*, XVI, 294-262, 1904.
2. Ballner. *Zeitschrift f. Biologie*, XLV, 380-420, 1904.
3. Widal et Lemierre. *Gaz. des h. p.*, 19 juillet 1904.
4. Pinna. E'indispensabile la flora batterica nell' ambiente intestinale umano? Nel volume (*Scritti medici in onore di Camillo Bozzolo*, 1904).
5. Vadacca. *Rassegna sanitaria di Roma*, anno II, n[i] 17 e 18, 1904.
6. Crisafulli. *Il Morgagni*, 1903, p. 1, 446.
7. Fermi. *Giornale della R. Acad. di Med. di Torino*, 1890.
8. Cacace. *Centralb. für Bakteriologie*, 1901.
9. Finizio. *La Pediatria*, 1902.
10. Combes. *American med.*, n. 15, 1905.
11. Vincent. *La Presse médicale*, n. 46, 1904.
12. Altobelli. *Il Policlinico*, anno XII, fasc. 35.

REVUE CRITIQUE

LES TRYPANOSOMES CHEZ LES VERTÉBRÉS

PAR

E. BRUMPT
Chef des travaux pratiques à l'Institut de médecine coloniale.

Le rôle très important joué en pathologie humaine et vétérinaire par les protozoaires désignés sous le nom de trypanosomes est une des conquêtes les plus récentes de la parasitologie. C'est, en effet, en 1880 que le médecin anglais Griffiths Evans découvrit dans une province de l'Inde, le Punjab, dans le sang des chevaux, chameaux et mulets atteints de *surra*, un petit animal très actif, voisin du trypanosome des rats. Par ses expériences sur les chiens et les chevaux, il établit nettement le rôle pathogène de ce protozoaire.

Les trypanosomes étaient connus cependant depuis bien longtemps chez des animaux à sang froid, bien portants en apparence, mais tous les observateurs qui les avaient étudiés les avaient considérés comme de simples curiosités scientifiques.

Le premier protozoaire flagellé du sang des vertébrés fut signalé par Valentin en 1841 dans le sang de la truite de fontaine (*Salmo fario*). En 1842 et 1843, Gluge, Mayer et Gruby signalent les trypanosomes des grenouilles; Gruby donna à ces animaux le nom de *Trypanosoma* à cause de leur corps qui se présente et qui se meut comme une tarière. Ces parasites sont ensuite rencontrés par un certain nombre d'auteurs chez les poissons et quelques petits rongeurs. En 1878, Lewis trouva dans le sang des rats de l'Inde un trypanosome auquel Kent, en 1881, donna le nom d'*Herpetomonas Lewisi*. En 1888, des trypanosomes sont signalés par Danilewsky chez les oiseaux. En 1894, Bruce est envoyé en mission dans le Zoulouland pour étudier une maladie curieuse produisant de terribles ravages en Afrique et connue en Europe sous le nom de maladie de la mouche tsé-tsé, en Afrique sous

le nom de *nagana*, et en d'autres points sous le nom de maladie de la mouche. Bruce découvrit, dans le sang des animaux atteints, un trypanosome que Plimmer et Bradford lui dédièrent en 1899 et qui est connu sous le nom de *Trypanosoma Brucei*. Bruce établit d'ailleurs, d'une façon très précise, le rôle joué par la mouche tsé-tsé du Zoulouland dans la transmission de la maladie; il montra également que cette dernière peut éclater dans un troupeau quand on y amène une bête infectée et que, d'autre part, ce sont les bêtes sauvages : buffles, antilopes, etc., qui servent de réservoir au virus ; la destruction du gros gibier éloigne les mouches tsé-tsé et en même temps la maladie. Bruce eut également le mérite de rapporter en Europe des animaux inoculés qui furent le point de départ de toutes les études précises sur les trypanosomes pathogènes.

Mais ce qui manquait encore à tous ceux qui voulaient se livrer à une étude approfondie de ces parasites, c'était une bonne méthode de coloration. C'est à Ziemann que l'on doit les premiers résultats obtenus; dès 1898, à l'aide de la méthode de Romanowsky (voir plus loin), il met en évidence dans le trypanosome de la grenouille l'existence d'un noyau et d'un blépharoplaste. Ces mêmes éléments sont trouvés par Plimmer et Bradford chez les parasites du nagana et désignés sous le nom de macronucleus et de micronucleus. Rabinowitsch et Kempner établissent, en 1899, l'existence de ces corpuscules dans le trypanosome du rat et les désignent sous le nom de noyau et de nucléole. Ce sont ces auteurs qui ont éclairci les premiers l'étude cytologique et l'évolution de ces parasites. Nous reviendrons plus loin, au sujet de la différenciation des trypanosomes, sur leurs intéressants travaux.

En 1900, Laveran et Mesnil reprennent cette étude et, utilisant la méthode de Romanowsky modifiée par Laveran, obtiennent des colorations tout à fait précises et décrivent le mode de division de ces animaux.

Pendant que s'effectuaient les perfectionnements dans l'étude cytologique de ces curieux parasites, les découvertes cliniques et les observations sur les maladies à trypanosomes continuaient leurs cours. En 1894, à Constantine, Rouget découvre dans le sang d'un cheval atteint de dourine ou de mal du coït, un trypanosome qu'il considère comme l'agent causal de cette maladie. Mais c'est à Schneider et Buffard que revient le mérite d'avoir bien nettement établi en 1899 par de nombreuses expériences l'action pathogène du parasite.

En 1901, Elmassian découvre, en Amérique, dans le sang d'équidés atteints du *mal de cadera*, un trypanosome dont il établit le rôle pathogène. Dans cette même année, nous trouvions dans le sang des dromadaires du pays somali atteints d'*aïno*, un trypanosome très pathogène qui détruisit presque tous les chameaux de la mission du Bourg de Bozas. En 1902, le vétérinaire suisse Theiler, étudiant le *galziekte* ou maladie de la bile, constate que cette maladie est produite par un

trypanosome de grande taille, peut-être identique à ceux que Lingard avait signalés autrefois dans l'Inde, ce qui n'est pas invraisemblable puisque ce même animal vient d'être rencontré dans le Caucase.

Mais si grand qu'ait pu être l'intérêt de ces découvertes, elles restaient toujours cantonnées dans le domaine de l'art vétérinaire ou de la zoologie pure. Nepveu avait bien signalé chez des malades d'Algérie la présence d'un trypanosome sanguicole, mais cette découverte, qui n'avait jamais pu être vérifiée par d'autres observateurs, avait fait peu de bruit dans le monde médical. C'est en 1901 que les sciences médicales ont été amenées à étudier les trypanosomes. En décembre 1901, Dutton examinant les vermicules trouvés en Gambie, dans le sang d'un Européen, par Fordes, constate que ces parasites sont des trypanosomes. De nouveaux cas sont publiés bientôt par Manson, Brumpt, Broden, etc. En mai 1903, Castellani annonce devant la Société royale de Londres qu'il a découvert dans le liquide céphalo-rachidien d'individus atteints de maladie du sommeil un trypanosome qu'il considère comme différent de celui rencontré par Fordes et Dutton en Gambie. Une commission anglaise, dirigée par Bruce, est nommée pour aller dans l'Ouganda vérifier la découverte de Castellani. En même temps, envoyé par l'Institut de médecine coloniale et le ministère de l'Instruction publique, je partais au Congo français pour étudier cette maladie et j'établissais que dans l'Afrique occidentale comme dans l'Ouganda, la maladie du sommeil reconnaissait comme cause unique un trypanosome que l'on peut mettre en évidence dans tous les cas observés.

Telles sont les grandes étapes parcourues depuis vingt-cinq ans. Comme ces études sont encore en pleine évolution, il est bien probable que la science n'a pas encore dit son dernier mot sur ce sujet et que d'ici peu d'autres découvertes viendront s'ajouter et remplir les lacunes qui existent encore actuellement sur certains points, surtout en ce qui concerne le traitement des trypanosomoses ou maladies à trypanosomes.

Ce rapide exposé historique montre l'importance de ces études parasitologiques pour les médecins appelés à exercer dans les régions tropicales ou même exposés à faire des diagnostics dans la métropole. Depuis quelques années, des cas de maladie du sommeil ont été observés dans divers hôpitaux de Paris chez des malades venant d'Afrique.

Dans un paragraphe suivant, nous verrons de quelle façon on doit étudier ces trypanosomes; pour entrer plus rapidement dans notre sujet, nous allons dire quelques mots sur la structure de ces parasites et sur leur place dans la série animale.

Les trypanosomes sont des protozoaires, c'est-à-dire des animaux unicellulaires; d'autre part, ils rentrent dans le groupe des flagellés caractérisés par la présence de un ou de plusieurs fouets; dans certains cas, un de ces fouets peut s'accoler au corps du flagellé, soit en se ren-

versant, soit en se dirigeant en arrière du parasite; dans les deux cas, cet accolement au corps donne naissance à une membrane ondulante.

Parmi les flagellés, les trypanosomes du genre *Trypanosoma* occupent un rang tout à fait inférieur, on peut les considérer comme dérivés des flagellés les plus primitifs, les plus simples. L'étude de l'évolution des trypanosomes des poissons et l'étude des cultures artificielles de ces parasites nous conduisent logiquement à cette conception. En effet, tout flagellé possède dans son corps protoplasmique un noyau et un corpuscule plus petit, plus fortement colorable, que l'on doit désigner sous le nom de blépharoplaste. Pour justifier sa place dans les fla-

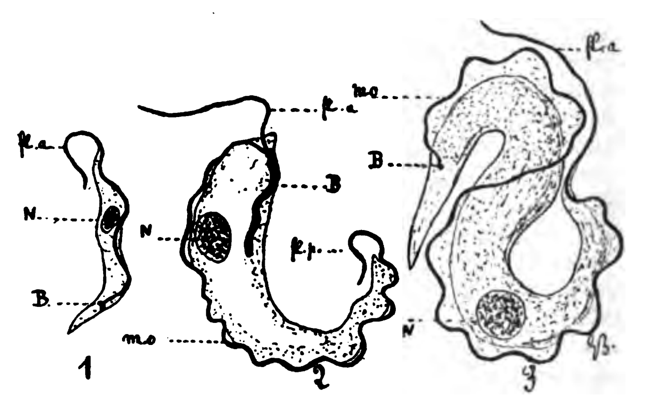


Fig. 1 (originale). — 1. *Trypanosoma Blanchardi* Brumpt. — 2. *Trypanoplasma Guernei* Brumpt; 3. *Trypanosoma rajæ*, Laveran et Mesnil; *fl. a.*, flagelle antérieur; *fl. p.*, flagelle postérieur; *m. o.*, membrane ondulante; B, blépharoplaste; N, noyau. (Grossissement : 1 350 ×.)

gellés, il doit en outre avoir au moins un flagelle prenant son insertion sur le blépharoplaste; ce type très simple est réalisé par les parasites des genres *Herpetomonas* et *Crithidia*, minutieusement décrits par Léger dans l'intestin de divers insectes. Dans la majorité de ces parasites, le flagelle sort directement de l'extrémité du corps, mais dans certains autres il entraîne avec lui une partie du corps qui s'aplatit et lui crée ainsi un rudiment de membrane ondulante. Léger, qui a trouvé ces parasites chez des insectes piqueurs, avait, dès 1902, émit l'hypothèse que ces flagellés appartenaient peut-être au cycle évolutif des trypanosomes. En lisant à la fin de cette revue l'article consacré à la transmission des trypanosomes par les hôtes intermédiaires, on verra que j'ai été assez heureux pour démontrer l'exactitude des vues de Léger.

Quoi qu'il en soit, l'étude de l'évolution des trypanosomes et la culture artificielle de certains d'entre eux, provenant des petits rongeurs, des oiseaux, des batraciens, montre avec quelle facilité le trypanosome passe par le stade *Crithidia* ou *Herpetomonas*, et inversement avec quelle

facilité ces stades évolutifs, qui, d'ailleurs, chez beaucoup d'animaux, constituent une forme parasitaire adaptée définitivement à son hôte et non susceptible de devenir trypanosome par inoculation, passent à la forme trypanosome. Il suffit pour cela que le blépharoplaste qui, morphologiquement, chez tous les flagellés, est antérieur au noyau, émigre derrière ce noyau, entraînant avec lui le flagelle qui, par ses mouvements, se séparera en partie de la masse du corps, à laquelle il reste réuni par une mince lame qui formera la membrane ondulante; la partie antérieure libre mérite seule le nom de flagelle.

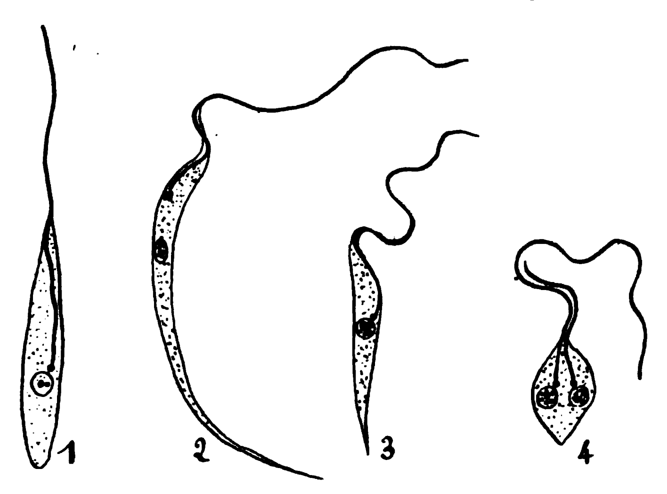


Fig. 2 (d'après Léger). — 1. *Crithidia minuta* Léger, de l'intestin de *Tabanus tergestinus*; 2. 3. 4 *Herpetomonas subulata* Léger, parasite d'*Hæmatopota italica*.

Les trypanosomes de tous les vertébrés répondent à ce même type morphologique.

Mais, à côté de ce type primitif de trypanosome, il en existe un beaucoup plus compliqué comme structure et dont les affinités sont bien différentes. Je veux parler d'un parasite rencontré dans le sang des poissons, où il a été vu pour la première fois par Chalachnikov; Laveran et Mesnil l'ont désigné sous le nom de *Trypanoplasma*.

La structure exacte de ce parasite a été décrite par Léger dans le parasite du vairon, identique à celui découvert chez le rotengle par les auteurs précités. Dans les recherches que nous avons consacrées à ces parasites, nous avons toujours rencontré une structure répondant à la description donnée par Léger.

A l'état frais, ces parasites ressemblent aux trypanosomes dont ils diffèrent facilement, d'ailleurs, à un examen attentif. On voit en effet que la membrane ondulante agit en sens contraire de celle du trypa-

nosome : au lieu de tirer le parasite en avant, elle le pousse en avant ; le résultat est le même, mais l'action mécanique est bien différente ; d'autre part, en diaphragmant fortement le microscope, on aperçoit, en avant du corps, un flagelle libre qui se meut avec une certaine lenteur et semble avoir un rôle plutôt sensitif que mécanique. Par la coloration, on met en évidence les détails suivants. Le corps arqué présente une partie concave et une partie convexe, cette dernière est bordée par une membrane ondulante très étroite, qui se termine par un petit flagelle. De la partie antérieure se détache un flagelle libre dès son origine. Ces deux flagelles naissent du même pôle d'une masse chromatique allongée, le blépharoplaste, qui se trouve du côté concave

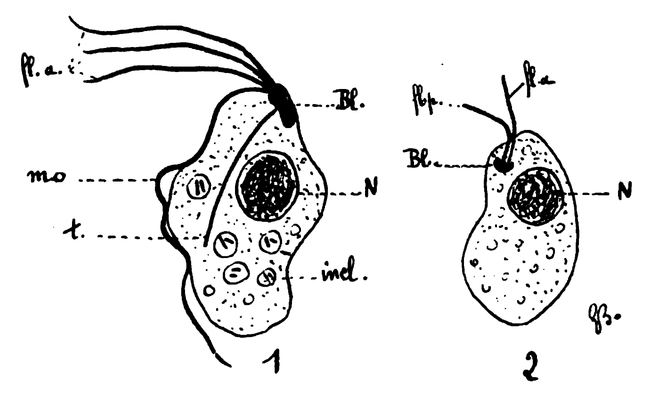


Fig. 3 (originale) — 1 *Trichomonas* sp. de l'intestin d'*Hæmopis sanguisuga;* 2. *Bodo* sp. de l'intestin de *Pontobdella muricata.* × 3000. *incl.* inclusions alimentaires ; *t.* axe interne.

ou vers le pôle antérieur; le noyau ovalaire, plus volumineux, coloré en rouge violacé, se trouve du côté convexe.

Une semblable structure diffère considérablement de celle que nous avons rencontrée chez les trypanosomes. C'est que ce parasite appartient à un groupe plus compliqué de flagellés. Comme chez tous ces protozoaires, le blépharoplaste est en avant du noyau. Le trypanoplasme est un diflagellé. Si nous examinons des flagellés de ce groupe, nous trouvons les *Bodo* qui possèdent deux flagelles partant d'un même blépharoplaste, l'un dirigé en avant, l'autre sensiblement en arrière. La figure ci-jointe représente un individu de ce genre que nous avons découvert dans l'intestin d'une sangsue marine, la *Pontobdella.* Imaginons que le flagelle dirigé un peu en arrière s'accole au corps et nous aurons un *Trypanoplasma.* En étudiant des genres voisins comme *Trichomastix* et *Trichomonas*, on observe des relations identiques. Le premier possède quatre flagelles dirigés en avant, le second trois flagellés dirigés en avant, le quatrième, dirigé en arrière, est accolé au

corps et forme membrane ondulante, cette dernière agit ici, par propulsion, comme chez le trypanoplasme, au lieu d'agir par traction comme c'est le cas de celle des trypanosomes. Notre manière de voir au sujet des affinités des flagellés, parasites du sang des vertébrés, est donc tout à fait conforme à la classification proposée par Senn en 1900 et en 1902 et d'accord également avec les idées de Laveran et Mesnil.

Le genre *Trypanophis*, créé par Keysselitz, ne diffère en rien du genre *Trypanoplasma*. On retrouve cette forme fréquemment dans le cours de l'évolution des trypanoplasmes des poissons, chez les diverses sangsues qui leur servent d'hôtes intermédiaires.

Quand les trypanosomes existent chez un animal ou chez l'homme, il est très facile de les voir par un examen direct : il suffit pour cela d'examiner à l'état frais une goutte de sang entre lame et lamelle, les mouvements actifs des parasites ainsi que leurs dimensions assez considérables (entre 10 et 100 μ) permettent de les distinguer aisément.

Mais, s'il est facile de reconnaître ainsi des flagellés parasites du sang, leur structure intime nous échappe. Pour mettre celle-ci en évidence, il faut les colorer.

Il existe, pour colorer les hématozoaires endoglobulaires ainsi que les trypanosomes, un grand nombre de procédés dont on pourra trouver un résumé très complet dans l'ouvrage du professeur Blanchard sur les moustiques. Il en est de ces procédés comme de toutes les méthodes techniques en général, tous donnent d'excellents résultats entre les mains de leurs auteurs ou des personnes qui ont l'habitude de s'en servir. Parmi les procédés capables de donner les résultats les plus constants, nous citerons les méthodes suivantes :

Méthode de Romanowsky (1891). — On prépare une solution aqueuse d'éosine à l'eau de Höchst à 1 p. 1000, ainsi qu'une solution de bleu de méthylène officinal à 1 p. 100. On mélange 31 volumes de la première solution avec 9 de la seconde. On fait agir ce mélange sur les lames à colorer, qui ont été au préalable fixées par un mélange d'éther et d'alcool absolu à volumes égaux. Comme le bleu de méthylène officinal est un produit assez impur et comme les solutions se modifient en vieillissant, on comprendra les différences des résultats obtenus par les divers auteurs, les uns en disant beaucoup de bien, d'autres beaucoup de mal.

La méthode de Romanowsky a été modifiée quant à son mode d'emploi par un grand nombre d'auteurs.

Méthode de Laveran (1900). — Au lieu d'employer le bleu de méthylène officinal qui ne devient pas toujours polychrome, Laveran emploie le bleu à l'oxyde d'argent ou bleu Borrel qui le devient très rapidement.

La solution d'éosine à l'eau de Höchst est à 1 p. 1000.

Le frottis de sang, fixé à l'alcool éther, est séché, puis coloré avec le mélange suivant :

Solution d'éosine à 1 p. 1000.	4 cc.
Bleu Borrel.	1 cc.
Eau distillée	6 cc.

Comme dans le Romanowsky, il se forme un précipité plus ou moins fin qui agit sur la préparation. Le mélange filtré ne possède plus qu'un faible pouvoir colorant. On lave ensuite à l'eau et on enlève l'excès de bleu sur la lame avec une solution de tannin à 5 p. 100. On lave, puis on sèche au buvard. Le bleu Borrel est un produit qui donne d'excellents résultats, mais il est malheureusement assez instable. Pour en avoir toujours à sa disposition, je recommande d'en fabriquer du nouveau tous les deux ou trois mois. D'autre part, comme l'expérience m'a montré qu'il faut être très économe quand on possède un bleu qui marche bien, j'emploie la méthode de Laveran de la façon suivante :

Solution d'éosine à l'eau de Höchst à 1 p. 4000.

Bleu Borrel.

Les volumes respectifs des deux solutions à employer varient suivant la qualité du bleu. On commence par essayer son bleu en mettant sur une lame 10 gouttes de la solution d'éosine avec une goutte de bleu ; si le mélange précipite abondamment, c'est qu'il y a trop d'éosine. On essaye alors avec 8 gouttes, par exemple. Si le mélange au contraire ne semble pas précipiter, c'est qu'il y a trop de bleu, on fait alors un nouveau mélange avec 12, 15, 20 gouttes d'éosine pour 1 goutte de bleu. Ce petit tour de main s'acquiert assez rapidement. Pour colorer une lame, on fixe celle-ci dans l'alcool absolu seul ; puis, une fois séchée, on étend sur elle le mélange que l'on doit faire au moment de s'en servir, en ayant soin de verser les gouttes de bleu dans l'éosine et de ne pas faire l'inverse. La coloration s'effectue en quelques minutes, de 5 à 20 en général. On lave à l'eau, puis on effectue la différenciation avec quelques gouttes de la solution de tannin orange de Unna. Cette décoloration s'effectue sous le microscope ; on peut ainsi l'arrêter quand les résultats recherchés sont atteints. On lave à l'eau, puis on sèche au buvard. On obtient par ce procédé des préparations de toute beauté.

Le précipité formé par le mélange de bleu et d'éosine possède les propriétés colorantes et est soluble dans l'alcool méthylique ; plusieurs auteurs ont eu l'idée de se servir de cette solution.

Méthode L. Jenner (1899). — La solution méthylique du précipité est étendue sur la lame qui est en même temps fixée et colorée ; après 3 ou 4 minutes, elle est lavée à l'eau distillée, la coloration élective se produit alors, on sèche ensuite et l'on monte dans le baume de Canada.

MÉTHODE DE LEISHMAN (1901). — Le précipité dissous dans l'alcool méthylique à raison de $0^{gr},15$ de cette poudre pour 100 centimètres cubes d'alcool est obtenu de la façon suivante : On fait une solution de bleu de méthylène officinal de Grübler à 1 p. 100, cette solution est rendue polychrome par l'addition de $0^{gr},5$ p. 100 de carbonate de soude et par un séjour de 12 heures à l'étuve à 65°. Au bout d'une semaine, ce bleu est mélangé avec un volume égal d'une solution d'éosine à l'eau à 1 p. 1 000; le liquide est agité au contact de l'air et le précipité recueilli sur le filtre est lavé à l'eau distillée jusqu'à ce que l'eau qui s'en écoule ne renferme plus d'éosine. Ce précipité est desséché à l'étuve à 37° et constitue la poudre de Leishman, très employée en Angleterre. C'est cette poudre que l'on dissout à raison de $0^{gr},15$ p. 100 d'alcool méthylique. On met 2 à 3 gouttes de cette solution sur une lame de sang, l'alcool fixe et le bleu pénètre ; après une minute, on ajoute goutte à goutte de l'eau distillée, on s'arrête dès qu'il se forme un précipité. Au bout de 5 minutes, on lave à l'eau distillée et on surveille la décoloration au microscope, une partie du bleu se dissout dans cette eau qui joue le rôle de différenciateur. On lave rapidement, puis on sèche au buvard.

J.-H. Wright, en 1902, a indiqué une méthode de coloration qui ne diffère de celle de Jenner et de Leishman que par la fixation préalable du sang à l'alcool méthylique pur.

PREMIÈRE MÉTHODE DE GIEMSA. — Giemsa est arrivé à épurer le bleu de méthylène officinal et en a extrait un produit chimiquement pur, le « methylen azur ». C'est une substance soluble et inaltérable. On fait une solution d'éosine à l'eau de Höchst à 1 p. 20 000. C'est, comme on le voit, une solution excessivement faible ; pour éviter son altération, il faut la faire à l'aide d'une solution mère, plus concentrée, au moment de s'en servir. La solution de bleu azur est à $0^{gr},8$ p. 1 000 d'eau distillée; on doit la conserver dans un flacon brun. Les lames fixées à l'alcool absolu sont immergées pendant 15 à 30 minutes dans un mélange de 100 parties d'éosine pour 1 partie de bleu. On lave à l'eau, on sèche et on monte dans le baume. Il vaut mieux, à notre avis, les conserver à sec, le baume altérant toujours le bleu de méthylène. Nocard obtenait de très beaux résultats par une méthode analogue.

2° MÉTHODE DE GIEMSA. — Tout récemment, Giemsa a recommandé d'employer la solution suivante :

Azur II éosine.	3 grammes
Azur II.	$0^{gr},8$
Glycérine chimiquement pure	250 grammes
Alcool méthylique.	250 —

Cette solution diffère de celle de Leishman par l'emploi de la glycérine qui permet d'élever la teneur en couleur de la solution et, d'autre

part par l'emploi de sels colorants purs reconnus comme colorants actifs. Cette solution se procure toute faite chez Grübler. D'après Giemsa, elle serait d'une conservation remarquable.

Lorsqu'on veut procéder à la coloration, on verse sur un nombre quelconque de préparations fixées à l'alcool, un mélange fraîchement préparé d'eau distillée et de cette solution, à raison de 1 goutte de cette dernière pour 1 centimètre cube d'eau. On laisse les lames se colorer pendant 15 à 30 minutes, après quoi on les lave sous un fort jet d'eau, on les sèche à l'air et on les monte au baume. On peut obtenir de très belles colorations lorsqu'on surcolore légèrement les préparations et qu'on les met dans l'eau distillée pendant 1 ou 2 minutes après les avoir lavées et desséchées. D'après Giemsa, la présence de la glycérine empêche totalement la formation des précipités qui se déposent dans beaucoup des méthodes précédentes.

Nous savons maintenant reconnaître et colorer les trypanosomes, mais notre tâche n'est pas finie, car il s'agit de les distinguer les uns des autres; or, s'il est facile, par la morphologie, de différencier certaines espèces, cette ressource nous manque pour un grand nombre d'autres qui ont une structure à peu près identique. Nous emploierons ici les mêmes méthodes qu'en bactériologie, nous ferons des cultures et des inoculations.

La méthode des cultures, qui est due à Novy et Mac Neal, a donné à ces deux auteurs des résultats tout à fait remarquables. Leur milieu de culture est composé d'un mélange de gélose nutritive stérile additionnée de son volume environ, quelquefois davantage, de sang défibriné aseptique de diverses espèces animales, ce mélange se fait à 40°. Quand les tubes sont refroidis, les trypanosomes à cultiver sont ensemencés dans l'eau de condensation. Cette méthode a surtout donné de beaux résultats pour les trypanosomes du rat et du lapin, ainsi que pour ceux des oiseaux.

En l'année 1902, le professeur Léger, de Grenoble, à la suite de remarquables recherches sur les flagellés parasites de l'intestin des insectes, émettait l'hypothèse que les *Herpetomonas* et les *Crithidia* étaient probablement une forme appartenant au cycle évolutif des trypanosomes. En lisant, à la fin de cette revue, le passage relatif à l'évolution des trypanosomes des poissons, on pourra voir que nous avons été assez heureux pour montrer, avec expériences à l'appui, l'exactitude des vues de Léger. Quand on examine les cultures de trypanosomes du rat ou des oiseaux, on constate que ces parasites y revêtent la forme *Herpetomonas*, il est donc bien certain que ces cultures réalisent les conditions de développement que les trypanosomes rencontrent dans leur hôte intermédiaire à sang-froid (tsé-tsé, puce, moustique, sangsue), c'est ce qui explique également pourquoi ces cultures réunissent mieux à une température moins élevée que la température des animaux à sang chaud.

De même que les *Herpetomonas* qui se trouvent dans le cycle évolutif des trypanosomes de poissons varient de structure, de même les *Herpetomonas* des cultures ont entre eux des caractères morphologiques ou biologiques suffisamment tranchés pour que l'on puisse établir les différences spécifiques, même quand les formes adultes se ressemblent étroitement.

Le procédé de culture est même si précis qu'il a permis à Novy et Mac Neal de mettre en évidence des trypanosomes chez des oiseaux qui en avaient si peu dans leur sang qu'ils avaient échappé à l'examen direct.

Malheureusement, cette précieuse méthode ne peut s'appliquer à toutes les espèces de trypanosomes, car beaucoup d'entre eux ne veulent pas se développer dans des cultures artificielles; il faudra, comme en bactériologie, avoir recours aux inoculations. Prenons un exemple, et, anticipant sur ce que nous dirons tout à l'heure, supposons connu ce fait que le trypanosome que nous avons découvert chez le lérot vulgaire est identique morphologiquement à celui du rat. La méthode des inoculations va nous permettre de les différencier, car le trypanosome du rat n'est inoculable que du rat au rat; il ne peut infecter le lérot, et, inversement, celui du lérot s'inocule très facilement du lérot au lérot et n'est pas inoculable au rat; nous avons donc affaire à deux espèces différentes.

Le diagnostic en pareil cas est très facile car presque tous les trypanosomes de ce type sont, à quelques très rares exceptions près, adaptés uniquement à leur hôte habituel. Mais comment allons-nous établir la différence spécifique entre deux parasites morphologiquement semblables et inoculables à un très grand nombre d'espèces, comme le sont presque tous les trypanosomes pathogènes? Comment établir, par exemple, la différence entre le parasite de la maladie du sommeil et celui que produit le nagana? Tous deux sont inoculables aux mêmes animaux, l'homme est, il est vrai, seul sensible au premier, mais comme les expériences ne se font pas sur l'homme, cette connaissance nous sera inutile. Les inoculations chez les animaux nous montrent que ceux-ci meurent plus vite inoculés avec le nagana qu'avec la maladie du sommeil, cette particularité ne nous suffit pas, car un virus entretenu longtemps dans un laboratoire et passant depuis des années par des rats et des souris s'exalte et arrive lentement à un certain degré de stabilité. Pour comparer deux trypanosomes dans ces conditions, il faudrait avoir affaire à deux virus de même âge. Comme ces conditions se trouvent rarement réalisées, nous serions dans un grave embarras si nous n'avions un merveilleux moyen de diagnostic dont nous allons parler maintenant.

En 1899, L. Rabinowitsch et Kempner, étudiant l'évolution du trypanosome du rat, *Trypanosoma Lewisi* (Kent), ont constaté qu'un rat guéri d'une première inoculation avait acquis l'immunité active vis-à-vis de

son trypanosome. Du fait de leur première infection, ces animaux sont donc vaccinés. Cependant cette vaccination n'est pas toujours complète et dans certains cas, très rares, après quelques mois, l'animal peut avoir une nouvelle infection.

Cette curieuse découverte de Rabinowitsch et Kempner a été appliquée par Laveran et Mesnil, Nocard, Vallée et Carré. Certains animaux, les ruminants en particulier, guérissent fréquemment des trypanosomes pathogènes, du nagana par exemple.

L'animal guéri a acquis une solide immunité active qui est démontrée par les insuccès des inoculations ultérieures avec le même virus. Si, chez le même animal, on inocule un autre parasite, celui du surra par exemple, cette affection évoluera normalement comme si l'animal était *neuf;* guéri de cette seconde maladie et étant immunisé vis-à-vis d'elle, il sera néanmoins sensible au mal de cadera, à la trypanosomose des chevaux de Gambie, etc.

C'est en suivant cette méthode que Nabarro, dans l'Ouganda, a pu démontrer que le trypanosome de la maladie du sommeil était identique à celui que Dutton et Fordes avaient découvert en Gambie en 1901 et que j'avais retrouvé quelque mois plus tard au Congo. Grâce à cette méthode et à la résistance assez curieuse des ruminants d'Europe, nous sommes à même de diagnostiquer toutes les espèces de trypanosomes pathogènes.

Le savant allemand Koch a essayé de battre en brèche les expériences que nous venons de citer en se basant sur les faits suivants : un cheval et une jument, amenés du Togo au jardin zoologique de Berlin, présentent des trypanosomes dans leur sang. L'étalon meurt au bout de quatre mois, son sang est très virulent pour les animaux de laboratoire La jument a des parasites si rares qu'il faut inoculer jusqu'à 20 centimètres cubes de son sang pour infecter les chiens : sur neuf chiens inoculés huit ont survécu; les autres animaux de laboratoire ont guéri. Cette jument inoculée avec le virus de l'étalon, succomba rapidement. Koch s'appuie sur ces faits pour montrer qu'une simple différence de virulence de deux trypanosomes de même espèce a suffi pour donner une deuxième infection mortelle et que, par conséquent, il n'y a entre le surra et le nagana qu'une différence de virulence. Cette interprétation est inexacte, car la jument n'était pas vaccinée contre son premier trypanosome, puisque son sang était infectant; elle n'était pas guérie, mais avait une infection chronique faible; l'arrivée d'un virus exalté l'a fait mourir, ce qui est parfaitement naturel.

Les trypanosomes se rencontrent dans le sang de tous les vertébrés, les trypanoplasmes se rencontrent exclusivement dans le sang de certains poissons d'eau douce.

Nous allons étudier successivement ces parasites dans les différents groupes de vertébrés.

Trypanosomes des mammifères.

Les mammifères hébergent deux sortes de trypanosomes, les uns non pathogènes, ayant pour type le trypanosome du rat (*T. Lewisi*); les autres pathogènes, ayant pour type le trypanosome de la maladie du sommeil. Les premiers sont très agiles, leur corps est allongé et la membrane ondulante peu plissée (fig. 4, 1), les seconds sont moins

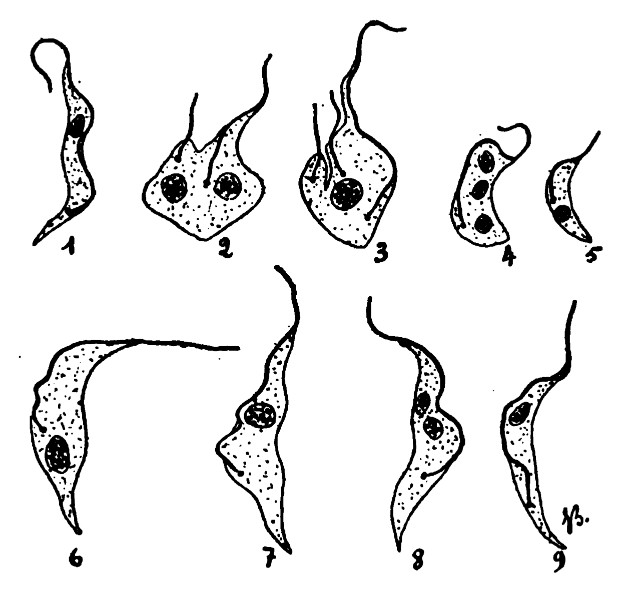


Fig. 4 (originale). — Évolution du *Trypanosoma Blanchardi* Brumpt; 1 forme adulte; 2, 3, 4, 5 formes trouvées dans le sang 72 heures après l'inoculation; 6, 7, 8 formes trouvées 84 heures après l'inoculation; 9 formes presque adulte 120 heures après l'inoculation. (Grossiss. 1 350 ×.)

agiles, plus trapus, la membrane ondulante est plus plissée (fig. 5, 1). Les premiers se multiplient dans les premiers stades par bourgeonnement (fig. 4, 3), ils forment quelquefois des rosettes très curieuses, les seconds se reproduisent toujours par division longitudinale (fig. 5, 2). Les premiers se cultivent très facilement dans le milieu de Novy et Mac Neal, les autres ne se cultivent que très imparfaitement. Enfin, l'intensité avec laquelle ces parasites se colorent est très différente, les trypanosomes pathogènes fixant les colorants plus énergiquement. Autre fait et qui n'est pas de mince importance : les trypanosomes pathogènes évoluent chez un grand nombre d'espèces animales[1], les

1. Le *Trypanosoma Theileri* fait exception à cette règle.

autres, au contraire, sont nettement spécialisés; ils ne se transmettent qu'aux animaux de la même espèce[2].

Ce qui rapproche néanmoins ces trypanosomes, c'est qu'ils confèrent aux animaux guéris une immunité d'assez longue durée. Dans aucun cas, les trypanosomes qui pullulent dans le sang de la mère n'infectent les fœtus, et les petits qui naissent n'ont aucune immunité; nous verrons l'importance de ces notions au sujet de la lutte contre la maladie du sommeil.

A. *Trypanosomes non pathogènes à type T. Lewisi* (Kent). — Nous allons prendre comme type le *Trypanosoma Blanchardi* Brumpt, parasite du lérot vulgaire (*Eliomys quercinus*). Ce parasite se rencontre en certaines localités chez les jeunes lérots, on en rencontre rarement chez les animaux âgés d'un an, qui ont tous l'immunité active. Inoculé dans le péritoine de lérots non infectés, ce parasite se développe rapidement et présente des formes de multiplication identiques à celles du trypanosome du rat (fig. 2, et suivantes de la fig. 35). Dès le 3[e] jour des formes en rosace se rencontrent dans le sang, et vers le 8[e] jour les parasites ont leur forme définitive allongée; ils ne semblent plus aptes à se segmenter.

Nous n'avons jamais observé de symptômes morbides malgré le nombre quelquefois très considérable des parasites qui circulent dans le sang.

Novy et Mac Neal, en cultivant sur leur milieu les trypanosomes du rat, ont obtenu des formes de multiplication identiques à celles qui se produisent dans le péritoine et le sang des animaux inoculés.

Des parasites, plus ou moins identiques comme forme au trypanosome du rat et du lérot, ont été trouvés chez les mammifères suivants : chimpanzé, lapin, muscardin, mulot, taupe, cobaye, hamster, spermophile, écureuil de l'Inde, ainsi que chez un certain nombre de chauves-souris.

B. *Trypanosomes pathogènes*. — Avant d'entreprendre la description systématique des diverses trypanosomoses, je crois utile de dire, afin d'éviter d'inutiles répétitions, que les symptômes qu'elles présentent ont dans leur ensemble une grande uniformité. Il n'y a, jusqu'à présent, aucune particularité qui permette, par le simple examen de la bête inoculée, de faire le diagnostic de la maladie.

La durée de l'incubation, la marche et la terminaison de la maladie varient suivant les espèces ainsi que suivant les sources d'un virus de même espèce, il est donc impossible de se baser sur les caractères qu'elles fournissent. D'autre part, les animaux en expérience réagissent toujours de la même façon : le lapin, par exemple, montrera toujours des œdèmes du périnée, de la blépharite, de la conjonctivite; l'écoulement des larmes provoquera sur ses joues des sillons croûteux qui feront tomber les poils.

2. Le *Trypanosoma bandicotti* fait exception, il est pathogène pour le cobaye et le lapin.

Le singe aura facilement des œdèmes, comme il en a d'ailleurs par la simple anémie : sa face sera bouffie, son scrotum œdématié, et, comme ces animaux se refroidissent très facilement et que leur température descend aisément de 37° ou 38° à 30° et même 12°, ils se transforment pendant quelques jours en animaux hibernants, et le froid les fera dormir. Le chien aura souvent de l'iritis exsudatif et deviendra aveugle.

Ces quelques faits suffisent à montrer le peu de valeur de ces divers symptômes. Ce sont les rats et les souris, les rats surtout, qui sont les animaux de choix pour la conservation du virus : les parasites deviennent en général très nombreux et la rate subit une hypertrophie proportionnelle au nombre des parasites observés.

Mais, même chez les rats et les souris, il faut bien savoir que la durée de la maladie, pour un même virus, est encore variable suivant la température ambiante ; ainsi, avec le virus de la maladie du sommeil, les rats meurent en été en 15 ou 20 jours, alors qu'en hiver ils vivent quelquefois un mois et demi et même davantage.

Chez tous les animaux morts de trypanosomose, on rencontre, à l'autopsie, des hémorrhagies capillaires en divers organes, en particulier dans les ganglions lymphatiques, et, quand la malade a été assez longue, des hydropisies diverses (hydrothorax et hydropéricarde), et le plus souvent de l'ascite. Cette ascite était particulièrement abondante dans la maladie que nous avons fait connaître sous le nom d' « *aïno* » et qui décime certains troupeaux du pays somali.

Nous en savons suffisamment maintenant pour pouvoir aborder l'étude des diverses trypanosomoses.

Surra. — Cette maladie, qui détruit dans l'Inde et quelques autres pays asiatiques un très grand nombre de mammifères domestiques (éléphants, chameaux, bœufs, chevaux, etc.), est produite par le *Trypanosoma Evansi* (Steel), découvert par Evans en 1880. Cette maladie, d'abord localisée à l'Asie, a fait son apparition à Java, aux Philippines et à Maurice avec des bestiaux venus de l'Inde. Comme elle a rencontré, dans ces différentes régions, les conditions nécessaires à sa transmission, elle s'y est acclimatée.

L'épidémie de Maurice a débuté, dans le cours de l'année 1902, dans les conditions suivantes : les bestiaux de Madagascar qui venaient à Maurice étant devenus trop chers, par suite de la concurrence que créait le ravitaillement des troupes anglaises du Transvaal, des commerçants de Maurice eurent l'idée de faire venir du bétail de l'Inde : les animaux importés étaient malades et répandirent la maladie dans tout le pays. Ce triste exemple, qui a eu pour résultat de ruiner en partie ce riche pays de Maurice, montre toute l'utilité d'un service sanitaire chaque fois qu'il s'agit d'introduire ou d'acclimater, dans des pays sains, des animaux exotiques venant de régions suspectes ou contaminées.

Le surra n'est pas cantonné aux localités signalées ci-dessus, Vallée et Passinet, de l'École d'Alfort, viennent de démontrer que la « M'bori »,

trypanosomose découverte par Cazalbou à Tombouctou, n'est qu'une forme atténuée de surra. Cette démonstration a été faite par la méthode signalée ci-dessus, au sujet de la différenciation des maladies à trypanosomes. Cette découverte du surra au Soudan français est d'autant plus intéressante que cette maladie semble aussi répandue en Algérie : la maladie « El Debab », découverte par les frères Sergent et le « mal de la Sousfana », étudié par Rennes, semblent très voisines, sinon identiques, à la M'bori. Toutes ces maladies sont transmises, comme le surra type de l'Inde, par des taons.

Nagana. — Cette épizootie sévit avec intensité dans le Zoulouland

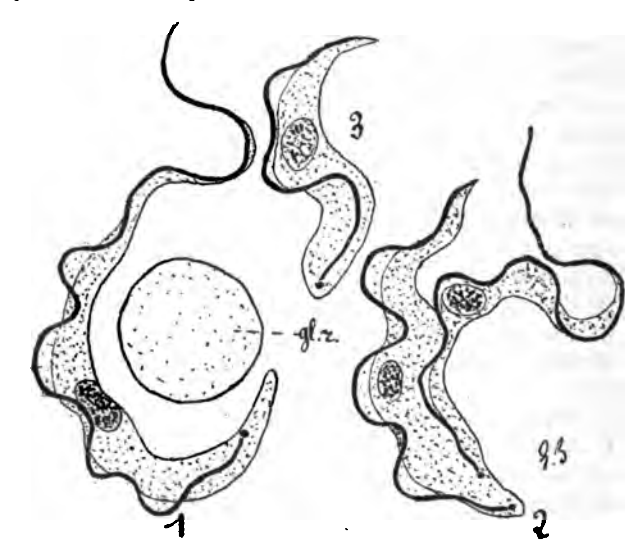


Fig. 3 (originale). — *Trypanosoma gambiense* Dutton : 1, forme adulte ; 2, parasite en voie de segmentation inégale ; 3, parasite jeune n'ayant pas de flagelle libre ; *gl. r.*, globule rouge. (Gross. 3200 ×.)

et une grande partie de l'Afrique. Bruce a démontré expérimentalement qu'elle est transmise par la piqûre de certaines mouches tsé-tsé (*Glossina morsitans* et *Glossina pallidipes*). Tous les mammifères, à l'exception de quelques singes et de l'homme, sont sensibles au nagana ; ils en meurent en quelques jours ou en quelques mois ; les ruminants cependant, surtout ceux d'Europe, guérissent assez fréquemment. On rencontre dans le sang des animaux le *Trypanosoma Brucei* Plimmer et Bradford. Le virus du Zoulouland, rapporté par Bruce en Angleterre, a été expérimenté dans presque tous les laboratoires d'Europe et même en Amérique. Le nagana type est transmis par les tsé-tsés et uniquement par elles. Mais les tsés-tsés ne transmettent pas que le parasite du nagana ; en un mot, toutes les maladies produites par les tsé-tsés

ne sont pas du nagana. On rencontre, dans beaucoup de pays de l'Afrique, des maladies qui frappent cruellement les bestiaux ; les symptômes présentés à l'autopsie sont à peu près identiques, quel que soit le pays, mais il n'en est pas moins vrai que ces mêmes symptômes se présentent chez les animaux morts de la maladie du sommeil, de la maladie des chevaux de Gambie, etc. Pour classer ces différentes maladies, il faudra essayer de les inoculer à des animaux immunisés contre le nagana type.

Au cours de la mission du Bourg de Bozas à travers l'Afrique tropicale, nous avons eu beaucoup à souffrir d'une maladie à trypanosomes nommée « aïno » par les Somalis et produite par la piqûre d'une mouche tsé-tsé (*Glossina longipennis*), différente de celle du Zoulouland ; cette maladie ne se rencontre pas dans les points où pullulent les mouches piqueuses autres que cette tsé-tsé. En l'espace de quelques mois, 100 chameaux furent détruits ; des expériences faites sur le chien, le singe, le bœuf, ainsi que les communications faciles entre le pays somali et les régions où sévit le nagana type, m'avaient fait identifier ces deux maladies. Néanmoins, la détermination rigoureuse de cette maladie à tsé-tsé et son identification restent encore à faire.

D'après ce que nous venons de dire ci-dessus, la distribution géographique du nagana est impossible à délimiter d'une façon rigoureusement scientifique, puisque, pour chaque cas observé, nous devrons faire une comparaison avec le virus du Zoulouland. Pratiquement, on peut considérer comme nagana toutes les trypanosomoses africaines transmises par les tsé-tsés et produites par des parasites identiques morphologiquement au *Trypanosoma Brucei*. Cette définition oppose le nagana au surra qui, lui, est transmis par des taons.

Le nagana est une terrible plaie coloniale, c'est certainement, avec le paludisme et la maladie du sommeil, les pires fléaux qui ont de tout temps arrêté les efforts que la civilisation tentait en Afrique. L'élevage est à peu près impossible dans tous les points où existent les tsé-tsés, c'est-à-dire dans près du tiers de l'Afrique. Il y a des faits en contradiction apparente avec ce que nous venons de dire : les mouches existent et le bétail se porte bien. C'est parfaitement vrai, et cela se conçoit facilement, car les tsé-tsés n'agissent pas par leur venin, elles agissent en transportant la maladie ; aussi suffit-il d'introduire au milieu du troupeau prospère une bête malade, et en quelques mois le troupeau sera décimé. La même épidémie se produira si les mouches sont allées puiser le trypanosome pathogène sur quelque bête sauvage des environs du troupeau. Combien de mécomptes ont eus de cette façon les explorateurs, les missionnaires ou les colons qui ont voulu s'installer en certains points d'Afrique.

Comment lutter contre le nagana ? La réponse est peu aisée, car les tsé-tsés sont des insectes aussi difficiles à détruire que les mouches piqueuses qui, en France, assaillent les animaux au pâturage ; néan-

moins, les mœurs particulières de certaines espèces nous permettent de les éloigner de nous. Ainsi, en Afrique orientale et australe où l'on a affaire à la *Glossina morsitans* et à la *Glossina pallidipes*, insectes qui, pour de curieuses raisons encore inexpliquées, suivent les troupeaux sauvages et fuient les agglomérations de villages, la destruction du gros gibier s'impose. C'est ainsi que dans beaucoup de missions des pères du Saint-Esprit, l'élevage est devenu possible du jour où toutes les bêtes sauvages ont été détruites aux environs de leurs établissements. Au Congo, où nous considérons la *Glossina palpalis* comme l'agent vecteur du nagana, il faudra, non pas détruire le gros gibier, car cette mouche s'en passe très bien, mais il faudra fuir le bord des rivières ou des sources ombragées où elle habite exclusivement. De semblables mesures seraient à prendre dans les régions du Chari où la *Glossina tachinoïdes* semble remplir le même rôle, aidée également par d'autres espèces de mouches telles que la *Glossina palpalis* et la *Glossina morsitans*.

Maladie des chevaux de Gambie. — Cette maladie, découverte par Dutton, est produite par le *Trypanosoma dimorphon* Dutton, elle sévit dans des régions où la *Glossina palpalis* abonde. Le parasite qui la produit est facile à distinguer par sa morphologie des autres trypanosomes africains. Cette maladie se rencontre également en Guinée, ses symptômes sont ceux du nagana, elle semble cependant plus virulente que ce dernier pour les bœufs.

Mal de caderas. — Cette maladie produit de grands ravages parmi les bestiaux de la République Argentine et d'une grande partie de l'Amérique du Sud. Le Trypanosome qui la produit a été découvert par Elmassian, directeur de l'Institut bactériologique d'Assomption. A l'état spontané, la maladie atteint surtout les équidés, mais on peut l'inoculer expérimentalement à tous les animaux de laboratoire.

Le *Trypanosoma equinum* Voges, qui occasionne le mal de caderas, ressemble beaucoup au trypanosome du nagana; il s'en distingue facilement par son blépharoplaste qui est très petit quoique très net. Il semble que cette maladie est transmise par le *Stomoxys calcitrans* ou une espèce voisine. Les expériences faites à ce sujet ne sont pas encore absolument décisives.

P. Ehrlich et Shiga sont arrivés à guérir des souris atteintes du mal de caderas par des injections de trypanroth, couleur de la série des benzopurpurines. Les autres animaux de laboratoire se montrent peu sensibles à l'action du médicament et les résultats obtenus ont été peu encourageants.

Galziekte. — Cette trypanosomose sud-africaine a été découverte par Theiler, vétérinaire à Prétoria, le parasite qui l'occasionne a été désigné simultanément, par Laveran et Bruce, sous le nom de *Trypanosoma Theileri*. Ce trypanosome est de fortes dimensions : il peut acquérir jusqu'à 60 à 70 μ de longueur, ce qui permet de le distinguer facile-

ment du nagana ; d'autre part, seul parmi les trypanosomes pathogènes, il n'a jamais pu être inoculé aux animaux de laboratoire, il est exclusivement transmissible au bœuf. Les épidémies qu'il produit sont meurtrières ; d'après Theiler, l'agent de sa transmission serait l'*Hippobosca rufipes*.

Dourine. — Cette maladie, spéciale aux équidés, existe en différents points de l'Europe, de l'Afrique septentrionale et dans l'Inde. Elle est produite par un trypanosome découvert par Rouget en 1894, mais dont le rôle pathogène a été établi expérimentalement quelques années plus tard par Schneider et Buffard. Ce parasite est désigné sous le nom de *Trypanosoma equiperdum* Döflein. Ce qui distingue cette maladie des autres trypanosomoses étudiées ci-dessus, c'est qu'elle est transmise exclusivement par le coït. Deux mois après l'infection, le cheval montre sur tout le corps une éruption ressemblant à l'urticaire; cette éruption est plus ou moins fugace, elle dure de un à huit jours et semble assez caractéristique de la maladie.

Maladie du sommeil. — Nous arrivons maintenant à une maladie d'un intérêt tous les jours grandissant, par suite des terribles ravages qu'elle a faits dans ces dernières années. La maladie du sommeil ou hypnose est connue du monde scientifique depuis l'année 1800, grâce aux travaux de Winterbottom; les ravages qu'elle a commis tout récemment en Afrique ont attiré sur elle l'attention des gouvernements. En 1901, le Portugal donna l'exemple en envoyant dans l'Angola Bettencourt et ses collaborateurs; en juin 1902, le gouvernement anglais envoya une importante mission dans l'Ouganda ; enfin, en 1903, le gouvernement français me confia une mission due à l'initiative du professeur R. Blanchard; cette mission me fut grandement facilitée par les fonds qui me furent fournis par les professeurs R. Blanchard et Wurtz, Brouardel, par le ministère des Colonies, le prince d'Aremberg, la Compagnie du Canal de Suez, le Comité de l'Afrique française et la Société des sultanats du Haut Oubangui.

A la mission anglaise de l'Ouganda revient l'importante découverte de la cause de la maladie. Castellani trouve le trypanosome qui la produit. A la mission française revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur le rôle de la mouche tsé-tsé du Congo, étudié au cours de la mission du Bourg de Bozas, et d'autre part, l'exposé des mesures prophylactiques très simples à mettre en usage contre ce terrible fléau.

En décembre 1901, Dutton décrivait le *Trypanosoma gambiense;* parasite découvert en Gambie, par le Dr Fordes, chez un individu atteint de fièvres irrégulières. En l'espace de quelques mois, de nouveaux cas de cette maladie, que j'ai nommée trypanosomose fébrile de l'homme, étaient signalés (Manson, Brumpt, Broden). Sans entrer dans de longues discussions à ce sujet, disons de suite que le trypanosome découvert par Castellani, chez les malades du sommeil, est identique à celui découvert par Fordes et Dutton, ainsi que Nabarro l'a démontré dans

l'Ouganda avec des singes immunisés pour l'un des trypanosomes.

Dès que les trypanosomes de la maladie du sommeil ont fait irruption dans le sang, le malade est atteint, à intervalles plus ou moins éloignés, d'accès de fièvres irréguliers, accompagnés d'une certaine faiblesse, mais avec conservation habituelle de l'appétit : la quinine est sans action sur leur évolution. Cet état de fièvre à trypanosomes peut durer plusieurs années, au maximum pendant 6 ou 7 ans, au minimum pendant un an. L'individu présente pendant 6 à 10 jours de la fièvre, d'une façon plus ou moins continue, puis restera bien portant en apparence pendant plusieurs semaines et même plusieurs mois. Durant les périodes d'accalmie, on ne trouve pas de trypanosomes dans la circulation périphérique et les inoculations du sang du malade à des animaux réceptifs ne les infecte pas. Néanmoins, la maladie suit toujours son cours, le pouls reste toujours élevé entre 100 et 120 pulsations à la minute, la respiration devient rapide à la suite d'un effort, l'individu a une impression vague de fatigue et peu à peu, surtout quand cette période se prolonge, on perçoit facilement des engorgements ganglionnaires au cou, dans le creux de l'aisselle, au creux poplité, dans les aines, etc. En ponctionnant ces ganglions à l'aide d'une seringue de Pravaz, on retrouve facilement les trypanosomes que révèlent leurs mouvements actifs. Quand la maladie a une évolution aiguë, les ganglions peuvent être à peine perceptibles.

A une certaine époque de l'infection, l'irritation due au trypanosome ou à ses toxines provoque une infiltration de la gaine des vaisseaux du système nerveux central ainsi que dans les méninges. Une leptoméningite très nette se produit, avec une forte infiltration de lymphocytes. Certaines cellules cérébrales sont également atteintes et l'on trouve dans le cerveau des « plasmazellen », qui étaient considérées comme spéciales à la paralysie générale. La dégénérescence des vaisseaux, très accentuée dans les cas chroniques, réagit sur les cellules ganglionnaires nerveuses où se produisent diverses altérations. L'inverse se produit dans la paralysie générale où les altérations du système nerveux précèdent les altérations des vaisseaux.

Dès que cet état cérébral est constitué, les symptômes cliniques présentés par le malade prennent une allure particulière, et c'est à cette phase de la maladie que convient le nom d'hypnose ou de maladie du sommeil. Chez les tout jeunes enfants, les symptômes sont ceux d'une méningite aiguë, l'enfant est contracturé en chien de fusil, la tête renversée en arrière; il ne répond pas aux questions qu'on lui pose et pousse de temps en temps des cris inarticulés. Mais cette forme aiguë se voit rarement.

Dans les cas chroniques, que l'on a d'habitude l'occasion d'observer, les sujets accusent au début des maux de tête assez violents et une hyperesthésie cutanée. Dans les stades ultimes, cette hyperesthésie disparaît et on peut pratiquer la ponction lombaire deux ou trois fois sur

le sujet qui ne réagit pas. Presque tous les individus atteints de maladie du sommeil ont du ptosis, la pesanteur des paupières s'accentue peu à peu. Elle peut faire entièrement défaut dans certains cas, le malade conserve alors les yeux constamment ouverts. Ce ptosis accompagnant l'affaiblissement musculaire considérable des malades leur donne l'apparence d'individus endormis. Mais leur sommeil est un sommeil léger, tout au moins au début de la maladie, car il suffit d'appeler doucement le malade par son nom pour qu'il fasse immédiatement des efforts pour ouvrir ses yeux.

Cette somnolence du jour contraste d'ailleurs souvent avec une agitation nocturne, accompagnée fréquemment de délire. Ces symptômes varient beaucoup suivant les malades.

Dans certains cas, l'hypnose se déclare chez un individu en apparence sain, par un accès de manie aiguë avec impulsions homicides; l'individu, conduit en prison ou enchaîné, tombe dans un état comateux qui nécessite son transfert à l'hôpital. On observe alors peu à peu l'établissement de tous les symptômes caractéristiques de la maladie du sommeil.

J'ai pu observer un cas de ce genre très net avec diagnostic parasitaire à Matadi, au Congo Belge.

Quand l'individu est arrivé au dernier stade de la maladie et qu'il présente des ulcérations sur son corps, on rencontre fréquemment dans le liquide céphalo-rachidien ou à l'autopsie dans le cerveau un diplostreptocoque. Certains auteurs avaient attribué à ce microbe la formations des altérations méningitiques constantes dans la maladie du sommeil. Tous les travaux récents ont démontré qu'il n'en était rien et la belle découverte de Castellani suffit à expliquer la genèse des altérations pathologiques et de la symptomatologie.

Nous avons examiné avec Wurtz le cerveau de tous les animaux qui ont servi à nos expériences sur la maladie du sommeil, nous n'avons jamais observé chez ces animaux de lésions comparables à celles de l'homme. Cependant, au mois de juin 1904, en examinant le cerveau d'un rat mort d'une infection chronique, le 5e mois après son inoculation, nous avons rencontré sur les méninges une infiltration très nette comparable à celle de l'homme. En même temps que nous, d'autres auteurs établissaient l'absence de lésions méningitiques chez les bêtes mortes de la maladie expérimentale. Dans un travail tout récent, Harvey vient de publier une observation tout à fait démonstrative à cet égard. Ce savant a pu conserver pendant 18 mois un *Macacus rhesus* inoculé avec le liquide céphalo-rachidien d'un individu atteint de maladie du sommeil. Quelques jours avant sa mort, cet animal a présenté de la paralysie, de la parésie, il est mort dans le coma. On trouvait encore dans son sang des trypanosomes virulents; ces mêmes parasites furent

retrouvés dans le liquide des ventricules cérébraux. Les coupes du système nerveux ont montré une méningo-encéphalo-myélite reproduisant les lésions types de la maladie du sommeil. On doit certainement attribuer à la lenteur de la maladie de ce singe la production de ces lésions qui, comme on le sait, se produisent très lentement chez l'homme.

Avec la maladie du sommeil nous venons de clore l'étude des trypanosomes qui attaquent et déciment les mammifères. Comme l'étude des trypanosomes qui attaquent les autres vertébrés offre au point de vue scientifique un gros intérêt, surtout à cause des études que l'on a

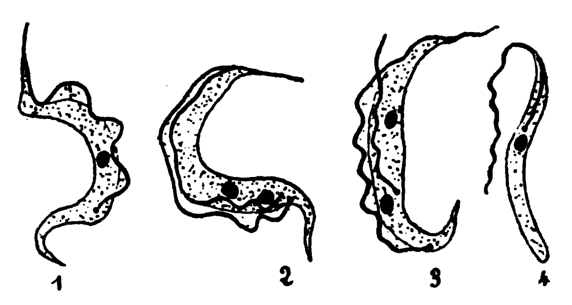


FIG. 6 (d'après Thiroux). — *Trypanosoma paddæ* Laveran; 1, forme adulte; 2 et 3, parasite en voie de division; 4, forme *Herpetomonas* développée dans une culture sur gélose.

faites sur l'évolution de certains d'entre eux, nous allons en donner un rapide aperçu.

Trypanosomes des oiseaux.

Les oiseaux hébergent assez fréquemment des trypanosomes dans leur sang; c'est le savant russe Danilewsky qui les a découverts le premier en 1888. Depuis, ils ont été rencontrés dans le monde entier, dans l'Inde, dans le pays somali (Brumpt), en Gambie (Dutton), en Algérie (Sergent), en Amérique (Novy et Mac Neal). Laveran a décrit sous le nom de *Trypanosoma paddæ*, un parasite découvert par Levaditi chez le Padda; ce trypanosome a été de la part de Thiroux l'objet d'une étude très approfondie, qui resserre les liens étroits qui unissent entre eux tous les trypanosomes des diverses classes de vertébrés. Nous avons rencontré ce parasite deux fois sur quatorze paddas examinés.

Schaudinn considère le cousin vulgaire (*Culex pipiens*) comme l'agent de la transmission de divers hématozoaires de la chouette ayant de grandes affinités avec les trypanosomes.

Le travail de Thiroux est intéressant, d'abord parce que cet auteur a réussi à inoculer le parasite à divers oiseaux, et d'autre part parce qu'il a pu en faire des cultures en utilisant le milieu de Novy et Mac

Neal. En Amérique, ces derniers auteurs ont étendu leur méthode de culture aux trypanosomes des oiseaux; ils en ont découvert chez un grand nombre et ils ont montré que beaucoup d'oiseaux en possédaient à l'état latent. Malgré le grand intérêt pratique et théorique que présentent leurs recherches, nous ne saurions entrer dans de plus grands étails sur leurs travaux.

Dans les cultures, les formes jeunes revêtent la forme *Herpetomonas*, particularité qui est un criterium certain de la culture, car cette forme se retrouve dans tous les trypanosomes de poissons dont nous avons étudié l'évolution chez les sangsues. C est la forme primitive et jeune; la forme trypanosome est une forme différenciée et adaptée à un genre de vie parasitaire différent (fig. 6, 4).

Trypanosomes des reptiles.

Les seules connaissances précises que nous ayons au sujet de ces parasites sont dues à Laveran et Mesnil; ces auteurs ont décrit le *Trypanosoma damoniæ*, parasite d'une tortue d'eau asiatique, la *Damonia Reevesii*. Sa morphologie générale rapproche beaucoup ce parasite des rypanosomes des poissons marins.

Trypanosomes des batraciens.

Le trypanosome du sang des grenouilles est le premier qui ait été l'objet d'une étude complète. Cette étude est due au célèbre médecin français Gruby. C'est lui qui créa pour ce parasite le nom de *Trypanosoma*.

Les parasites des batraciens sont en général volumineux, beaucoup plus que ceux des mammifères; ils ont été rencontrés en France dans le sang des deux espèces de grenouilles, et dans celui de la rainette. Nous en avons rencontré fréquemment chez un crapaud du pays somali; Dutton et Todd en ont trouvé également chez divers batraciens de Gambie.

Trypanosomes des poissons.

C'est chez les poissons que les premiers trypanosomes ont été découverts. En 1841, Valentin signalait ces parasites chez la truite (*Salmo fario*). Depuis cette époque, ils ont été vus dans le sang de presque tous les poissons d'eau douce par un très grand nombre d'auteurs. A. Labbé les a signalés, le premier, chez les poissons marins.

Ces parasites, qui n'ont pas encore été tous différenciés les uns des autres au point de vue spécifique, appartiennent à deux genres bien distincts l'un de l'autre dont nous avons déjà parlé au début de cette étude, les genres *Trypanosoma* et *Trypanoplasma*.

Les premières espèces marines ont été décrites par Laveran et Mesnil. En collaboration avec Lebailly, nous avons retrouvé les espèces décrites par ces auteurs et nous avons fait connaître un assez

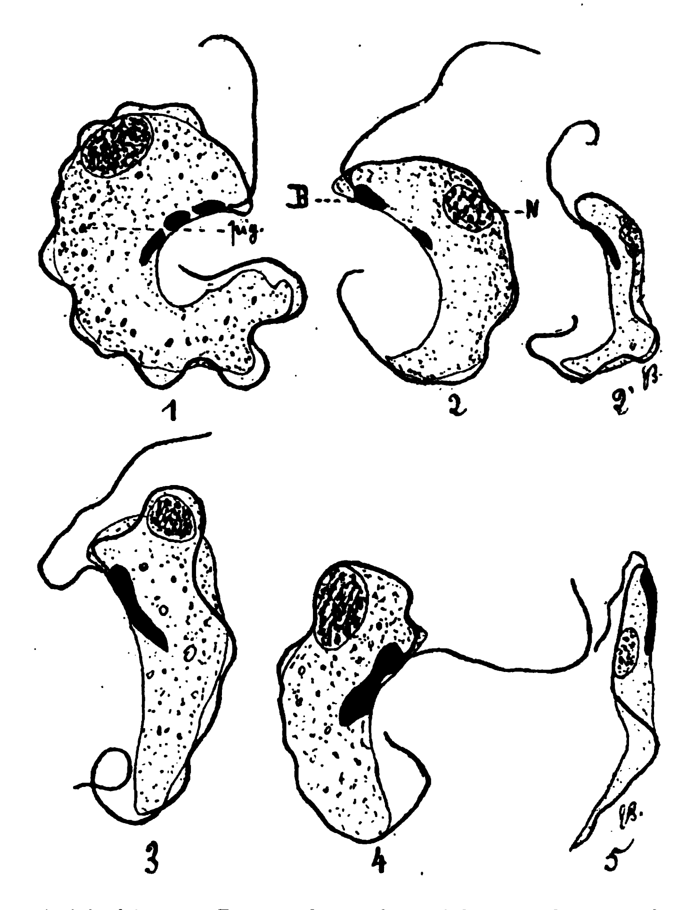


Fig. 7 (originale). — 1, *Trypanoplasma Guernei* Brumpt; forme adulte pigmentée avec blépharoplaste fragmenté; 2, forme jeune dans une infection récente; 2' *Trypanoplasma Borreli* Lav. et Mesnil; 3 et 4, *Trypanoplasma cyprini* M. Plehn, formes adultes du sang de la carpe; 5, *Trypanoplasma cyprini* tel qu'il se montre dans le tube digestif d'*Hemiclepsis marginata*, 4 jours après la succion. Les figures 1, 2, 3, 4, 5 grossies 2000 fois; la figure 2' grossie 1 350 fois.

grand nombre d'autres espèces nouvelles. Les trypanosomes des poissons marins se font remarquer, en général, par des dimensions très considérables (fig. 1, 3).

Il serait fastidieux de donner une liste de tous ces parasites, d'autant plus que nous ne pourrons pas en retirer un grand bénéfice au point de vue morphologique, tous ces parasites se ressemblant beaucoup. Et, ce qui complique encore leur classification, c'est que pour une espèce donnée, on peut constater des différences de taille qui varient du simple au double, différences qui tiennent probablement à l'âge ou de la race des parasites observés. Les positions relatives du noyau, du blépharoplaste, du flagelle, etc., donnent d'assez bons caractères de classification, mais ici, comme pour les trypanosomes des mammifères, l'inoculation expérimentale est la méthode de choix; malheureusement les résultats ne sont pas toujours très satisfaisants, car, dans certains cas, des poissons peuvent être considérés comme indemnes de parasites, alors qu'ils en ont de très rares qui pourront, sous une influence quelconque, se développer plus activement. Les poissons ne semblent pas acquérir rapidement une immunité active, car dans certains étangs ou rivières, presque tous les animaux sont parasités, les tanches, carpes, brochets, de 1 ou 2 ans, ainsi que des animaux âgés de 8 ou 10 ans. Je suis certain qu'en injectant des trypanosomes jeunes, provenant d'un animal ayant une infection aiguë, ou en faisant sucer par certaines sangsues infectées un poisson atteint de la même affection chronique, à parasites très rares, on peut produire une infection surajoutée et observer un développement des parasites.

Le professeur Léger, de Grenoble, et moi, avons simultanément et et indépendamment l'un de l'autre étudié l'évolution des trypanosomes et trypanoplasmes des poissons d'eau douce dans l'estomac des sangsues. Pendant les étés 1904 et 1905, j'ai étudié à Roscoff l'évolution de plusieurs espèces de trypanosomes marins dans le tube digestif des sangsues marines. Des phénomènes plus ou moins semblables se produisent dans tous les cas.

Léger a étudié l'évolution du trypanosome de la loche franche et observé la multiplication des petits trypanosomes, mais il n'a pas rencontré de formes *Herpetomonas*. Cette forme se produit régulièrement dans le cycle évolutif de nombreux trypanosomes d'eau douce et marins étudiés par nous. Ces formes herpetomonas sont même assez caractéristiques dans certains cas pour permettre de différencier entre elles diverses espèces de trypanosomes. Fait curieux et d'une grande utilité diagnostique : certaines espèces se développent chez une espèce de clepsine, *Hemiclepsis marginata*, et ne se développent pas chez la piscicole, tandis que d'autres se développent chez la piscicole et jamais chez l'*Hemiclepsis*. Ce caractère nous a permis de différencier ainsi un assez grand nombre d'espèces de trypanosomes et de trypanoplasmes.

Dans l'estomac des sangsues, les trypanosomes changent assez rapidement de forme et se multiplient avec plus ou moins d'activité suivant les espèces, soit par simple scissiparité, soit par bourgeonnement.

Au bout de quelques jours, les petits flagellés pullulent dans le tube digestif de la sangsue. Les trypanoplasmes évoluent également très vite et se multiplient activement.

Les trypanoplasmes du rotengle et du vairon, ainsi que celui du chabot de rivière (*Cottus gobio*), se multiplient chez la piscicole; celui de la carpe, qui d'après nos observations vit également chez la tanche, et celui des loches, dans celui des *Hemiclepsis*. Le trypanoplasme que nous avons découvert chez la brême évolue chez les *Hemiclepsis*. Celui que nous avons trouvé chez le barbeau de rivière évolue chez la

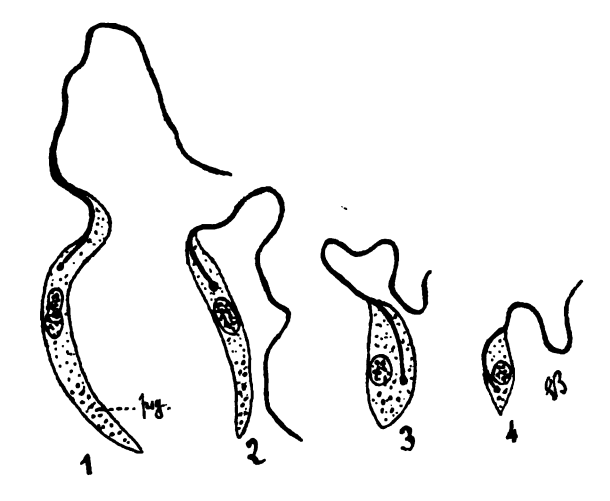


FIG. 8 (originale). — Évolution du *Trypanosoma cotti* Brumpt et Lebailly; 3 et 4 formes jeunes : *pig*. pigment. (Grossiss, 1350 ×,)

piscicole; il en est probablement de même pour celui que nous avons rencontré à Roscoff chez la truite de rivière (*Salmo fario*) qui ne se développe pas chez les *Hemiclepsis*.

En faisant piquer des jeunes poissons indemnes de parasites, ainsi que cela avait été démontré par l'examen direct du sang ou par le procédé plus précis qui consiste à les faire sucer par des sangsues neuves, par des sangsues parasitées sur des poissons de même espèce malade, nous avons réussi à produire des infections à trypanosomes et à trypanoplasmes chez 2 très jeunes carpes et 2 jeunes chabots de rivière, et des infections à trypanosomes seulement chez 4 jeunes anguilles.

Nous avons également observé un fait curieux, basé sur de nombreuses expériences. C'est que les flagellés des poissons qui vivent chez les sangsues ne se transmettent en aucun cas aux embryons de ces animaux. Les infections à trypanosomes ne sont donc pas héréditaires

et susceptibles de se perpétuer grâce à ce procédé que l'on a signalé dans certains cas pour d'autres flagellés.

Quand la température est élevée, l'évolution des flagellés dans l'estomac des sangsues se fait extrêmement vite; à 20°, par exemple, l'évolution marche 4 fois plus vite qu'à 10°; à 30°, l'évolution est extrêmement rapide. Pour obtenir des résultats comparables entre eux dans les expériences entreprises sur ce sujet, il faut mettre les tubes dans une étuve bien réglée.

Le sort des trypanosomes de poissons avalés par les sangsues est variable suivant les espèces auxquelles ils appartiennent. Tous commencent par évoluer dans l'estomac, puis tandis que certains d'entre eux y continuent leur évolution complète, d'autres passent dans l'intestin où ils subissent diverses modifications dans leur structure. Après un nombre de jours variable suivant la température, le nombre des parasites avalés et l'espèce observée, certains parasites sont prêts à être inoculés et pour cela remontent par la trompe pour venir s'accumuler dans la gaine de la trompe, ou s'accumulent simplement dans les cæcums antérieurs de l'estomac d'où ils passeront activement dans la trompe au moment où la sangsue piquera de nouveau un poisson.

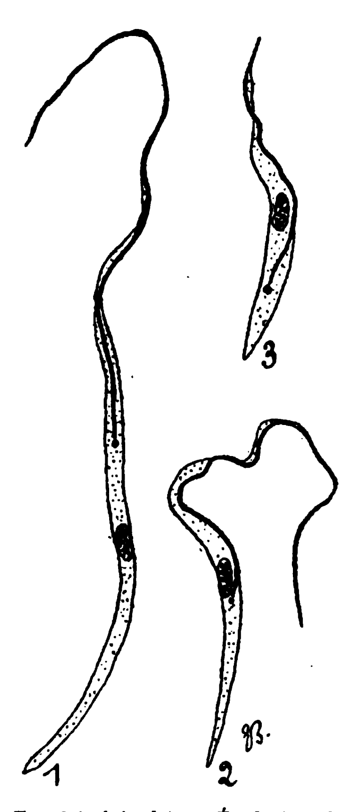


Fig. 9 (originale). — Évolution du trypanosome de l'anguille chez l'*Hemiclepsis marginata*. 1, forme *Herpetomonas* définitive; 2 et 3, formes en voie de transformation. Grossiss. 1350 fois.

Quand tout le sang a disparu de l'estomac de la sangsue, certaines espèces de trypanosomes prennent une forme de résistance : les parasites se fixent à la muqueuse digestive qu'ils recouvrent dans certains cas presque complètement, ils prennent aussi la forme grégarinienne, signalée déjà par Léger pour certains *Herpetomonas* et *Crithidia* parasites du tube digestif des insectes. Leur vitalité à cet état est très grande, nous en avons trouvé chez des sangsues à jeun depuis 9 mois. Mais dans certaines espèces, cette forme grégarinienne ne semble pas se rencontrer.

Quand, après un jeûne prolongé, la sangsue vient à sucer du sang, un

grand nombre de trypanosomes libres ou fixés entrent dans un nouveau stade de multiplication et se reproduisent activement.

La figure ci-jointe donne l'anatomie générale d'une jeune *Hemiclepsis* s'étant gorgée pour la première fois 24 heures avant sur une carpe ayant de nombreux trypanoplasmes et trypanosomes dans son sang. Comme la température ambiante était d'environ 28°, le développement s'effectua rapidement et, au moment où le dessin a été fait, un très grand nombre de parasites étaient remontés de l'estomac dans la gaine de la trompe.

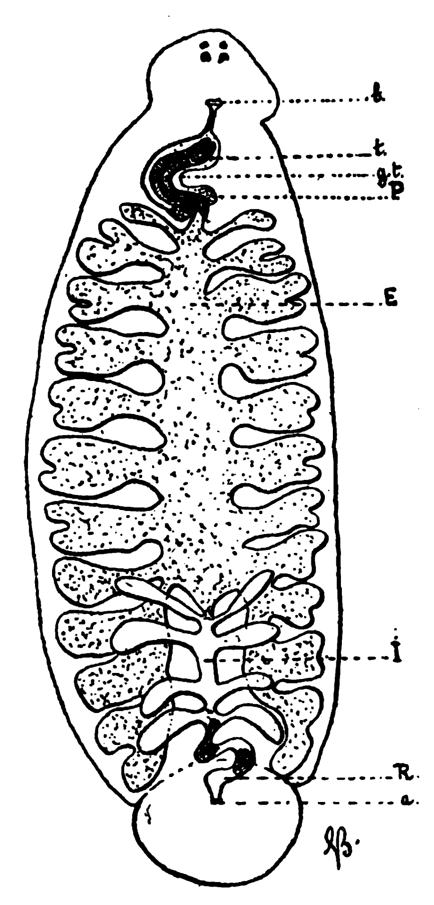


Fig. 10 (originale) — Jeune embryon d'*Hemiclepsis marginata*, provenant d'un élevage, et ayant sucé 24 heures avant une carpe ayant des trypanosomes et des trypanoplasmes. *b.*, bouche; *t.*, trompe; *g. t.*, gaine de la trompe; P., accumulation de trypanosomes et de trypanoplasmes dans le cul-de-sac de la gaine de la trompe; E., estomac; I., intestin; R., rectum; *a.*, anus.

Comme la gaine de la trompe s'insère un peu au-dessus de l'appareil musculaire de cet organe et que, pendant la succion, celui-ci est entièrement enfoncé dans les téguments du poisson, une partie de la gaine est introduite dans la plaie et les trypanosomes peuvent envahir leur nouvel hôte très facilement.

Le mode d'inoculation des trypanosomes de poissons est donc excessivement simple et ne ressemble en rien à l'évolution particulièrement curieuse et compliquée décrite par Schaudinn et d'autres auteurs de certains hématozoaires des oiseaux assez proches parents des trypanosomes.

Toutes les expériences dont il vient d'être parlé ont été faites avec des animaux élevés en captivité, c'est-à-dire absolument indemnes de parasites; ce sont donc des résultats certains. On ne saurait malheureusement pas encore à l'heure actuelle en dire autant au sujet

de l'évolution des parasites des autres maladies à trypanosomes.

A plusieurs reprises et dans diverses publications, nous avons insisté sur l'intérêt qu'il y aurait à faire au sujet de l'évolution des divers trypanosomes des mammifères des observations rigoureuses. Si l'on sait que les tsé-tsés, les taons, les hippobosques, les puces, transmettent un certain nombre de trypanosomes, on ignore totalement de quelle façon ces insectes agissent. Un certain nombre d'auteurs inclinent vers le rôle mécanique, l'insecte ne serait qu'un hôte vecteur. D'après ce que nous avons dit sur l'évolution des parasites des poissons, il nous est permis de croire que les trypanosomes des mammifères doivent subir dans leur hôte une évolution très semblable; mais il faut se rappeler, pour entreprendre ces recherches, que les trypanosomes passent pendant une durée plus ou moins longue par le stade *Herpetomonas;* ce sont donc ces parasites qu'il faudra s'efforcer de rechercher et de trouver chez les bêtes piqueuses. Dans les quelques lignes qui vont suivre, le lecteur verra que mes vues ont reçu une confirmation très nette quant à l'évolution des trypanosomes de la maladie du sommeil.

Mode de transmission des diverses trypanosomoses.

Nous allons résumer rapidement les expériences qui ont été faites à cet égard.

Trypanosomose des rats. — L. Rabinowitsch et Kempner, au cours de leurs expériences sur le *Trypanosoma Lewisi* (Kent), ont transmis cette affection du rat malade au rat sain par l'intermédiaire des puces. Vingt puces récoltées sur un rat infecté sont placées sur un rat *neuf;* deux ou trois semaines plus tard, ce dernier était parasité. Dans d'autres cas, des puces récoltées sur des rats infectés ont été broyées dans de la solution physiologique et le liquide obtenu injecté à des rats; l'expérience réussit 5 fois sur 9. Quel que soit l'intérêt de ces dernières expériences, elles sont loin d'avoir la valeur démonstrative de la première. Le séjour plus ou moins long de parasites parfaitement vivants dans l'estomac des insectes piqueurs est variable suivant ces insectes et nullement en rapport avec leur rôle pathogène.

Nagana. — On sait depuis longtemps que cette maladie est propagée par la mouche tsé-tsé, les relations de Livingstone et d'autres anciens explorateurs abondent en documents sur ce sujet. Ce fut Bruce qui, dans la mission dont il fut chargé au Zoulouland, établit d'une façon certaine son rôle pathogène. Il établit d'abord que la mouche n'agit nullement par son venin : des mouches isolées pendant plusieurs jours ne donnent aucune affection locale ou générale aux animaux piqués. D'autre part, il a démontré que l'infection se produit toujours quand les mouches piquent aussitôt après une bête malade un animal sain. Ce pouvoir infectieux se conserve 24 heures et même 48 heures,

mais en s'atténuant après 48 heures, il faut employer un très grand nombre de mouches pour avoir un résultat positif.

Il a établi, en outre, que la mouche est le seul mode de contamination naturel; en effet, des chevaux sains conduits dans une région à mouches pendant quelques heures et ne pouvant ni boire ni manger, se contaminent à coup sûr. Ce fait est prouvé par une expérience aussi décisive : des mouches récoltées dans une localité infectée et portées sur un animal sain dans une région non infectée donnent la maladie. Dans ces expériences, Bruce a expérimenté, d'après l'opinion d'Austen, avec deux espèces de tsé-tsés très voisines l'une de l'autre comme morphologie : les *Glossina morsitans* et *Glossina pallidipes*. Dans la nature, ces mouches s'infectent sur les animaux sauvages. Bruce a montré que le sang du buffle, du koudou, du bushbuck et de la hyène, a été infectieux dans certains cas.

Aïno. — Cette maladie que nous avons signalée dans le pays somali, au cours de la mission du Bourg de Bozas, est transmise, d'après le dire des indigènes, par la *Glossina longipennis*. J'ai rencontré des trypanosomes vivants dans l'estomac de cette mouche, 36 heures après la succion d'un animal infecté. La rareté de ces mouches et la difficulté de les conserver vivantes dans ce pays torride m'ont empêché de faire des expériences plus complètes.

Autres trypanosomoses africaines voisines du nagana.

La maladie *El Debab*[1], découverte par les frères Sergent chez les dromadaires de la province de Constantine, n'est pas transmise par les tsé-tsés qui n'existent pas en Algérie. Les Arabes l'attribuent à la piqûre des mouches. Les frères Sergent ont réussi dans leurs expériences à transmettre cette maladie par l'intermédiaire de divers tabanides, ainsi que dans un cas, à l'aide de *Stomoxys calcitrans*, mouche noire ressemblant tout à fait à la mouche domestique dont elle diffère par la présence d'une trompe piqueuse.

Dans les différents rapports publiés par la Commission anglaise de l'Ouganda, de très nombreuses expériences ont été faites avec diverses espèces de mouches tsé-tsé pour s'assurer de leur rôle pathogène; malheureusement, ces expériences faites avec des mouches prises au hasard, dans des régions où existent plusieurs espèces de trypanosomoses humaine et animales, ont donné chez les animaux en expérience des résultats positifs en leur inoculant des trypanosomes, mais quels trypanosomes? Dans aucun cas le diagnostic de l'infection ainsi produite n'a été fait; dans aucun cas il n'y a eu, à côté de l'animal en expérience, un animal témoin qui aurait pu affirmer par l'absence de trypanosomes dans son sang le rôle certain joué par les mouches.

Nous regrettons de signaler dans des travaux si nombreux et si détaillés des lacunes si regrettables, et nous le regrettons d'autant plus

1. Mot arabe qui veut dire mouche.

que toutes ces expériences viennent confirmer les hypothèses, basées sur de nombreuses observations de distribution géographique de ces mouches, que nous avons émises à différentes époques au sujet du rôle pathogène des glossines. Des expériences rigoureuses et démonstratives à cet égard restent encore à faire.

Un fait bien démontré pour les trypanosomoses de l'Ouganda, c'est que les tabanides et les stomoxes ne jouent aucun rôle dans leur transmission.

Trypanosomose des chevaux de Gambie. — Dutton et Todd n'ont pas réussi à transmettre cette maladie par l'intermédiaire de la *Glossin palpalis* ou de l'une de ses variétés. Trois rats blancs ont été piqués respectivement par 44, 69 et 62 mouches prises sur un animal infecté. Cet insuccès tient peut-être à la saison à laquelle opéraient ces savants.

Surra. — En 1901, L. Rogers a établi d'une façon très nette le rôle des taons dans la transmission de cette maladie. Ces mouches peuvent infecter des chiens et des lapins à condition qu'elles aient piqué un animal contaminé moins de 24 heures avant. A Java et à Maurice, il semble que la maladie a été transmise par des stomoxes.

Mal de Caderas. — Il est probable que cette maladie est transmise par des stomoxes. Sivori et Leclerc auraient réussi à la transmettre à des chevaux par l'intermédiaire de deux espèces de cette mouche, très communes dans l'Amérique du Sud.

Dourine. — La dourine n'est pas transmise par les insectes piqueurs, elle se transmet uniquement par le coït; ce sont les ulcérations génitales des étalons qui transmettent les parasites aux juments; celles-ci contaminent ensuite d'autres étalons sains.

Galziekte. — Cette maladie spéciale aux bovidés et découverte par Theiler au Transvaal existe également au Caucase et semble se rencontrer aussi dans l'Inde et dans l'Ouganda. Au lieu d'être transmise par des glossines ou des taons, elle est propagée par les hippobosques, mouches plates qui vivent sous le poitrail et dans la rainure interfessière des animaux. Theiler a réussi à infecter deux animaux sains sur quatre en les faisant piquer par des mouches infectées. A l'intérieur de l'estomac, on trouve une heure après la succion de nombreux trypanosomes vivants.

Maladie du sommeil. — La maladie du sommeil, comme le nagana, est inoculée par une mouche tsé-tsé. Cette hypothèse que j'avais émise quelque temps après la belle découverte de Castellani, et qui était basée, non sur des conceptions théoriques, mais sur des observations nombreuses faites au cours de la mission du Bourg de Bozas, a été confirmée par les expériences de Bruce, Nabarro, Dutton et Best. Au point de vue prophylactique, la connaissance du rôle joué par la tsé-tsé du Congo (*Glossina palpalis*) est de première importance, car jusqu'à présent la thérapeutique et la sérothérapie ont été à peu près impuis-

santes contre le parasite de la maladie du sommeil et en tous cas sans aucune application pratique en Afrique. Comme les mesures à prendre pour empêcher l'expansion de la maladie du sommeil dépendent des mœurs de la mouche qui la transmet, nous croyons utile d'entrer dans quelques détails au sujet de ce curieux insecte.

La *Glossina palpalis* est une mouche de couleur sombre, fuligineuse; le volume de son corps est intermédiaire entre celui de la mouche domestique et celui de l'abeille; les ailes sont repliées sur le dos comme le sont les deux lames d'une paire de ciseaux, ce qui la distingue facilement des autres mouches piqueuses qui, comme elle, affectionnent le bord des rivières. Les taons et les stomoxes ont les ailes écartées sur le dos comme les mouches domestiques. La *Glossina palpalis*, particulièrement désagréable par sa piqûre, est connue des Européens dans les colonies sous les noms de mouche de pirogue, mouche à éléphants, petit taon de rivière, etc. Elle porte un nom spécial dans tous les dialectes de l'Afrique. Les recherches d'E.-E. Austen, du British Museum, et les nôtres ont grandement contribué à déterminer sa distribution en Afrique. On la rencontre au sud de l'Abyssinie sur le fleuve Omo, sur les bords du Nil intertropical, sur les rives du lac Victoria, dans tout le Congo, et sur la côte occidentale d'Afrique, depuis Dakar jusqu'à Benguella.

Elle est plus ou moins fréquente suivant les localités; ainsi, tandis qu'il est difficile d'en récolter 8 à 10 dans une matinée à Brazzaville, il est aisé d'en faire récolter 100 à 150 sur l'Ouellé (Brumpt), 150 à 200 sur un affluent de l'Omo (Brumpt), 300 à 500 dans l'Ouganda (Bruce). La fréquence plus ou moins grande de cette mouche explique la rapidité des ravages qu'elle peut exercer. Ainsi, tandis que dans des régions où la maladie est endémique depuis des siècles (entre Matadi et Léopoldville par exemple), la mortalité est grandement compensée par la natalité; dans d'autres régions, l'Ouganda par exemple, elle menace de faire disparaître toute la population riveraine du lac, si l'on ne prend, dès maintenant, contre elle, les mesures les plus sévères. Le jour où la maladie s'acclimatera dans nos riches provinces congolaises du Haut Oubangui, des désastres semblables à ceux de l'Ouganda seront à enregistrer.

Au lieu d'aimer les steppes et les savanes et de suivre les animaux sauvages comme la tsé-tsé de l'Afrique australe (*Glossina morsitans*), la *Glossina palpalis* aime le bord des fleuves et des rivières, les sources ombragées; il est exceptionnel d'en trouver une à 1 kilomètre d'une rivière, alors qu'elles pullulent sur ses rives. Cette localisation est heureuse et elle nous explique comment des villages placés à 2 ou 3 kilomètres dans l'intérieur sont prospères et ignorent à peu près totalement la maladie du sommeil qui sévit sur le fleuve.

Que deviennent les trypanosomes avalés par la *Glossina palpalis?* Dans son dernier rapport sur la maladie du sommeil, la Commission

anglaise de l'Ouganda donne des résultats assez précis, mais que nous aurions voulu voir obtenir avec des mouches élevées, ce qui est assez facile à réaliser, plutôt qu'avec des mouches prises au hasard. Néanmoins, le pourcentage des résultats positifs obtenus, comparé à celui des mouches prises au hasard et examinées avant d'être mises en

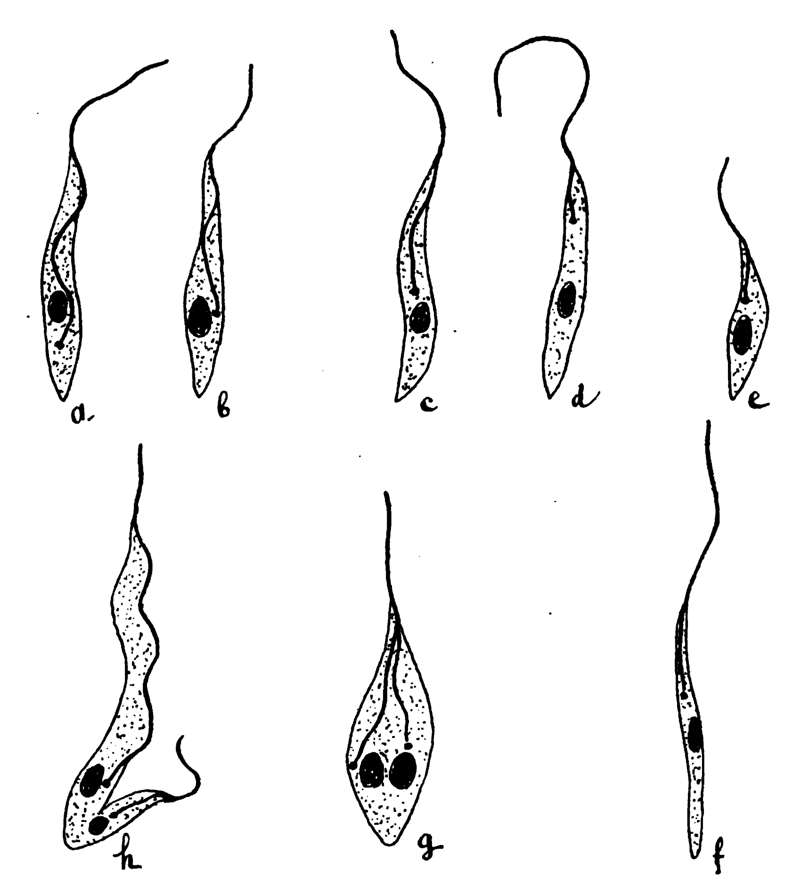


Fig. 11. — Évolution du *Trypanosoma gambiense* Dutton, dans le tube digestif de *Glossina palpalis* Rob-Desv., d'aprèsG ray et Tulloch; *a-f* passage de la forme *Trypanosoma* à la forme *Herpetomonas; g, h* formes de multiplication.

expérience, ne doit pas laisser de doute quant au rôle pathogène certain de la *Glossina palpalis*.

Dans une première série d'expériences, Gray et Tulloch ont montré que les trypanosomes de la maladie du sommeil peuvent se multiplier

dans l'estomac des mouches. Des glossines, récoltées 24 ou 48 heures plus tôt, étaient placées sur un singe infecté, puis, 48 heures après, sur un singe sain A; 48 heures après sur un second singe sain B; 48 heures après sur un 3e singe sain C; et ainsi de suite.

Dans certains cas, il se produit dans l'estomac des tsé-tsés une multiplication extraordinaire des parasites; ceux-ci fourmillent absolument comme dans le sang d'un rat qui succombe à une infection aiguë, quand le nombre des parasites égale ou dépasse le nombre des globules rouges. Cette prolifération se produit déjà 24 heures après la succion. Chaque fois que ces mouches infectées se gorgent de nouveau sur un animal sain, le sang ingéré agit comme un nouveau milieu de culture et la même pullulation se produit. Fait curieux, cette active prolifération, au lieu de se rencontrer dans toutes les mouches, se rencontre dans une proportion de 10 p. 100 seulement. Nous passons le détail de ces expériences. Il résulte de ce rapport que toutes les mouches ne sont pas aptes à la multiplication des parasites, ce qui est peut-être dû à des différences sexuelles, les mâles ne semblant pas pouvoir assurer la multiplication.

En examinant des mouches récoltées au hasard, 2 seulement sur 200 furent trouvées infectées de trypanosomes.

La partie la plus intéressante du travail de Gray et Tulloch est celle relative aux variations morphologiques des trypanosomes de la maladie du sommeil dans l'estomac des glossines. Ces études apportent une confirmation aux expériences nombreuses que j'ai instituées chez les sangsues et dont j'ai donné le détail un peu plus haut. Les dimensions des flagellés trouvés dans le tube digestif de la mouche varient de 20 μ à 100 de longueur. Ce qu'il y a de plus frappant, c'est que le centrosome, au lieu d'être placé derrière le noyau, vient dans la majorité des cas se placer en avant de lui, transformant ainsi le *Trypanosoma* en *Herpetomonas*. La division est longitudinale, tantôt égale, tantôt inégale; elle donne dans ce dernier cas naissance à des formes très petites. Dans certains cas, presque tous les trypanosomes ont la forme *Herpetomonas;* dans d'autres cas ils ont la forme *Trypanosoma* (fig. 11), Ces flagellés dilués dans de la solution physiologique de sel, s'agglutinent en formant des rosaces avec tous les flagellés à la périphérie. Enfin, ces flagellés vivent dans l'intestin quand la mouche est à jeun et viennent pulluler dans l'estomac dès que l'animal se gorge de sang.

Les auteurs ont également trouvé ces flagellés dans les glandes salivaires de la mouche, ce qui est un point fort intéressant, car le mode d'inoculation s'explique maintenant très facilement. Dans les glandes salivaires, les formes *Trypanosoma* prédominent, les formes *Herpetomonas* sont rares. Tous ces faits sont absolument d'accord avec nos observations sur l'évolution des trypanosomes des poissons. Enfin les auteurs, après avoir dilué un grand nombre de ces flagellés dans

l'eau salée physiologique, ont inoculé des singes à différentes reprises avec le contenu intestinal de glossines s'étant gorgées 24 ou 48 heures avant sur des animaux malades, et n'ont obtenu que des résultats négatifs. L'inoculation du contenu des glandes salivaires n'avait pas encore donné de résultats après 15 jours. Ces expériences sont encore d'accord avec nos observations sur l'évolution des trypanosomes de poissons où l'inoculation naturelle par les sangsues réussit très bien, alors que les inoculations expérimentales ont toujours échoué dans les essais que nous avons tentés.

Traitement. — Comme on a pu le voir par les notes précédentes, la morphologie des trypanosomes, les symptômes cliniques, la distribution géographique et le mode de transmission des divers trypanosomoses et partant leur prophylaxie sont assez bien connus à l'heure actuelle, il n'en est malheureusement pas de même de leur traitement.

Parmi les centaines de médicaments qui ont été utilisés avant ces dernières années, on peut dire que le seul actif a été l'arsenic sous la forme d'acide arsénieux ou d'arsénites de soude ou de potasse. Certaines couleurs d'aniline comme le trypanroth et l'atoxyl ont dans certains cas une action sensible sur certains trypanosomes inoculés à certains animaux. Ainsi le trypanroth d'Erlich et Shiga guérit assez facilement des souris inoculées du mal de caderas, alors qu'il donne de très mauvais résultats sur les autres animaux. Ce médicament exerce donc une action beaucoup plus forte sur l'organisme de l'animal infecté que sur le parasite. L'acide arsénieux semble d'ailleurs agir de la même façon. Avec l'atoxyl, Thomas a obtenu à l'école de Liverpool quelques résultats, mais encore bien peu décisifs. Laveran a préconisé pour le traitement de la maladie du sommeil une méthode mixte à l'aide de l'arsénite de soude et du trypanroth. Nous avons repris toutes ces expériences avec Wurtz et nous n'avons obtenu que des résultats négatifs.

En résumé, on peut dire que la question du traitement est la plus obscure dans l'histoire des maladies à trypanosomes. C'est vers elle que devront s'orienter les travaux futurs.

Il est heureux que nos connaissances quant à la prophylaxie soient assez complètes dès à présent pour nous permettre de lutter efficacement en plusieurs points du globe contre ces minuscules petits êtres, autrefois à peine examinés et qui comptent aujourd'hui parmi les plus grands ennemis du genre humain.

Comme cette revue s'adresse aux médecins, nous croyons bon de donner quelques mots d'explication au sujet de la nomenclature dans les sciences naturelles. Un être vivant porte toujours deux noms, le premier est celui du genre, le second, celui de l'espèce. Ces deux noms, qui s'écrivent toujours en italiques, sont suivis du nom de l'auteur qui a donné le nom spécifique à

l'être vivant. Le nom de cet auteur s'imprime en caractères ordinaires. Il faut bien savoir que le nom de l'auteur n'indique pas que celui-ci a découvert ou décrit l'espèce, ce qui arrive d'ailleurs le plus souvent en pratique : il suffit pour donner un nom à une espèce que la description de celui qui l'a découverte soit suffisamment claire et facile à distinguer des espèces voisines.

Exemple : *Trypanosoma gambiense* Dutton. — Dutton a donné le nom de *gambiense* à un parasite du genre *Trypanosoma* découvert par Fordes dans le sang de l'homme.

Le nom de l'espèce est immuable, à moins que l'auteur n'ait réuni sous un même nom plusieurs animaux différents ; on peut alors démembrer l'espèce, mais le premier animal décrit conserve l'ancien nom ; c'est ce qui est arrivé, par exemple, pour les différents parasites du paludisme. Si par hasard un auteur a classé par erreur une espèce dans un genre auquel elle n'appartient pas, on peut déplacer cette espèce et changer son nom générique ou en créer un nouveau s'il y a lieu, mais le nom spécifique persiste, suivi du nom de l'auteur entre parenthèses.

Par exemple, Laveran a donné au parasite du pied de Madura à grains noirs, qui est un champignon, le nom de *Streptothrix mycetomi* (Laveran). Or, les *Streptothrix* ou *Discomyces* sont des parasites totalement différents de la mucédinée qui produit cette maladie. D'autre part, comme on ne possède pas de cultures de ce champignon qui permette de le classer dans un genre plus ou moins voisin des *Aspergillus*, par exemple, j'ai créé le genre *Madurella*.

Le *Streptothrix mycetomi* Laveran devient donc *Madurella mycetomi* (Laveran).

Il serait facile de multiplier les exemples. Ces notions sont importantes à connaître, car leur application rigoureuse donne beaucoup de clarté dans les études plutôt complexes des sciences naturelles.

BIBLIOGRAPHIE

E.-E. Austen. *A monograph of the Tsetse flies* (Genus Glossina West.), Londres, 1903.

A. Bettencourt, Kopke, De Rezendes, Mendes. *La Maladie du sommeil*, Lisbonne, 1903.

R. Blanchard. Les moustiques, histoire naturelle et médicale, Paris, 1905.

Broden. Les infections à trypanosomes au Congo chez l'homme et les animaux (*Bull. de la Soc. des Études colon.*, Bruxelles, 1904).

Broden. Un nouveau cas de trypanosomiasis chez l'Européen (*Bull. de la Soc. des Études colon.*, Bruxelles, 1905).

Broden. Trypanosomiasis et maladie du sommeil (*Bull. de la Soc. des Études colon.*, 1904).

E. Brumpt. Maladie du sommeil et mouche tsé-tsé (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 27 juin 1903).

E. Brumpt. Du rôle des mouches tsé-tsé en pathologie exotique (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 28 nov. 1903).

E. Brumpt. La maladie désignée sous le nom d' « aïno », par les Somalis de l'Ogaden, est une trypanosomose probablement identique au nagana de l'Afrique orientale (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 23 avril 1904).

E. Brumpt. Sur une nouvelle espèce de mouche tsé-tsé la *Glossina Decorsei* provenant de l'Afrique centrale (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 16 avril 1904).

E. BRUMPT. Contribution à l'étude de l'évolution des hémogrégarines et des trypanosomes (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 25 juillet 1904).
E. BRUMPT. Maladie du sommeil expérimentale chez le singe (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 28 nov. 1903).
E. BRUMPT. A propos de la *Glossina Decorsei* (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 nov. 1904).
E. BRUMPT. Maladie du sommeil, distribution géographique, étiologie, prophylaxie (*Arch. de Parasitologie*, t. IX, n° 2, janv. 1905).
E. BRUMPT et LEBAILLY. Description de quelques espèces de trypanosomes et d'hémogrégarines parasites des téléostéens marins (*C. R. de l'Acad. des Sc.*, 17 oct. 1904).
BRUMPT et WURTZ. Agglutination du *Trypanosoma Castellanii* Kruse, parasite de la maladie du sommeil (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 5 déc. 1903).
BRUMPT et WURTZ. Maladie du sommeil expérimentale chez les souris, rats, cobayes, lapins, marmottes et hérissons (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 26 mars 1904).
BRUMPT et WURTZ. Maladie du sommeil expérimentale chez les singes d'Asie et d'Afrique (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 26 mars 1904).
BRUMPT et WURTZ. Maladie du sommeil expérimentale chez les singes d'Amérique, les makis de Madagascar, le chien et le porc (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 26 mars 1904).
BRUMPT et WURTZ. Essais de traitement de la maladie du sommeil expérimentale (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 7 mai 1904).
BRUMPT et WURTZ. Note sur le traitement de la maladie du sommeil expérimentale par l'acide arsénieux et le trypanroth (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1er juill. 1905).
CASTELLANI. Researches on the etiology of sleeping sickness (*Journ. of tropical medicine*, juin 1903).
KEYSSELITZ. *Archiv für Protistenkunde*, t. III, 1904.
LAVERAN et MESNIL. *Trypanosomes et Trypanosomiases*, Paris, 1904.
LEBAILLY. Sur quelques hémoflagellés des téléostéens marins (*C. R. de l'Acad. des Sc.*, 17 oct. 1904).
LÉGER. Sur les hémoflagellés du *Cobitis barbatula* L. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 5 nov. 1904).
LÉGER. *Trypanoplasma varium* n. sp. parasite du sang de *Cobitis barbatula* (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 5 nov. 1904).
LÉGER. Sur un nouveau flagellé parasite des tabanides (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 24 déc. 1904).
LÉGER. Sur la morphologie du *Trypanoplasma* des vairons (*C. R. de l'Acad. des Sc.*, 28 mars 1904).
LÉGER. Sur la structure et les affinités des trypanoplasmes (*C. R. de l'Acad. des Sc.*, 28 mars 1904).
MAC NEAL et NOVY. *Journ. of infect. diseases*, t. I, 2 janv. 1904.
L. RABINOWITSCH et KEMPNER. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. XXXI, 1900.
SCHAUDINN. Generation und Wirtswechsel bei *Trypanosoma* und *Spirochaete* (*Arbeit. aus dem Kaiser. Gesund.*, XXII, 1904).
SENN. *Archiv für Protestenkunde*, t. I, 1902.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les complications du diabète et leur traitement, par le **Dr Lépine**, professeur à la Faculté de médecine de Lyon. 1 vol. in-16 de 96 pages, cartonné : 1 fr. 50. (*Actualités médicales.*) Librairie J.-B. Baillière et fils, 19, rue Hautefeuille, à Paris.

Ce petit livre est le digne complément de celui, déjà analysé, du même auteur sur le diabète non compliqué. Il expose d'une façon très claire et avec tous les détails essentiels sur la pathogénie des accidents, la série des nombreuses complications du diabète. Le praticien y trouvera, en outre, la conduite à tenir soit pour éviter ces accidents, soit pour les faire disparaître.

L'auteur étudie successivement la dyscrasie acide ou acétonémie qui, par son importance, prime les autres complications, puis la lipémie, les complications viscérales, rénales, cardio-vasculaires, nerveuses et notamment le coma diabétique, les complications sensorielles, osseuses et musculaires, cutanées et génitales. Un chapitre important est consacré aux infections intercurrentes.

Enfin l'ouvrage se termine par l'étude des complications accidentelles et de leur influence sur le diabète ainsi que de l'influence que le diabète exerce sur elles. Parmi ces complications accidentelles figurent le cancer, la leucémie, la syphilis, le traumatisme, les maladies fébriles, la grossesse.

C. A.

Leçons de clinique chirurgicale, par le professeur **O. M. Lannelongue**. — Un vol. in-8° de 600 pages avec 40 figures dans le texte et 2 planches en couleurs. (Paris, 1905, Masson et Cie, éditeurs.)

Bien que ces leçons soient consacrées à la chirurgie et à la clinique, on y trouve traitées nombre de questions qui intéressent la pathologie générale, l'expérimentation et les recherches de laboratoire.

Parmi les sujets de cet ordre, nous citerons l'étude de la transformation des maladies aux différentes époques de la médecine : certaines maladies ont à peu près disparu, comme l'infection purulente des opérés; d'autres, longtemps méconnues, sont devenues de nouvelles espèces morbides, comme l'appendicite, en laquelle se résument et se

confondent plusieurs affections autrefois séparées; des interprétations nouvelles ont changé la nosographie, par exemple, en ce qui concerne l'ostéomyélite, les ostéites et arthrites tuberculeuses.

On lira avec intérêt les détails donnés sur l'historique de la rage et sur la contribution personnelle que fournit le professeur Lannelongue à l'illustre Pasteur, ainsi que ses vues, alors nouvelles et confirmées ensuite par d'autres observateurs, sur la propagation du virus par voie nerveuse.

Les affections congénitales, parmi lesquelles les vices de conformation, l'ectopie du cœur, les tumeurs, sont l'occasion d'une série de développements sur l'embryologie et ses rapports avec la pathologie.

Citons encore la conception originale, plusieurs fois vérifiée depuis, qui rattache à la syphilis héréditaire la maladie osseuse de Paget; et aussi l'application de la méthode graphique à l'examen des malades. c'est-à-dire l'inscription sur le sujet même de points de repère permettant de déterminer le tracé des organes.

Ces leçons, illustrées de nombreuses figures, sont écrites sous une forme à la fois simple, claire et concise, avec un art très personnel qui les distingue des autres recueils de cliniques.

C. A.

Traité élémentaire de clinique médicale, par **G.-M. Debove**, doyen de la Faculté de médecine de Paris et **A. Sallard**. — Un vol. in-8° de 1 300 pages, avec 275 figures dans le texte. (Paris, 1905, Masson et Cie, éditeurs.)

Ce ouvrage est un résumé de toute la séméiologie médicale. On y trouve toutes les notions essentielles qu'il est utile au clinicien de posséder pour formuler un diagnostic précis et vraiment scientifique. Outre l'exposé des syndromes généraux et des symptômes propres à chaque maladie, ce livre renferme encore l'indication des données étiologiques nécessaires pour le diagnostic et l'étude des moyens d'exploration purement cliniques ou exigeant des recherches de laboratoire, mais en se limitant aux procédés dont la valeur est consacrée par la pratique.

Dans chaque appareil successivement, les auteurs passent en revue la séméiologie générale, puis la séméiologie spéciale des différentes maladies.

On eût pu craindre que le nombre considérable des renseignements condensés dans ce volume en rendît la lecture difficile : il n'en est rien, grâce au soin qu'ont pris les auteurs de multiplier les divisions, d'illustrer leur texte de très nombreux schémas et figures et de conserver, malgré une grande concision, la simplicité de la forme.

Ajoutons qu'une table très détaillée facilite les recherches.

Ce livre sera fort utile, non seulement à l'étudiant, mais au praticien qui trouvera grand profit à le consulter pour affermir et préciser un diagnostic délicat.

C. A.

Les accidents de la sérothérapie (Die Serumkrankheit), par les Drs **C. Fr. von Pirquet** et **B. Schick**. — Une brochure in-8° de 144 pages. (Leipzig et Vienne, 1905. F. Deuticke, éditeur.)

Cette monographie est consacrée à l'étude des accidents qu'on observe parfois à la suite de l'injection de divers sérums immunisants.

Dans une série de chapitres, les auteurs décrivent avec détails : l'ensemble de la « maladie du sérum », l'incubation, la fièvre et ses différents types, la tuméfaction ganglionnaire, la leucopénie, les arthropathies, l'œdème et l'albuminurie. quelques manifestations muqueuses et quelques troubles généraux, le diagnostic différentiel, le traitement et la prophylaxie des accidents.

Une autre partie de l'ouvrage étudie les accidents observés à la suite d'une nouvelle injection de sérum, accidents qui diffèrent de ceux de la première injection par leur apparition plus rapide.

Enfin, dans une dernière partie, les auteurs discutent la pathogénie des accidents, leurs rapports avec la formation des précipitines et des anticorps.

Ce travail a pour base de nombreuses observations personnelles et une bibliographie copieuse.

C. A.

Pathogénie du purpura (*Recherches cliniques et expérimentales*), par le Dr **Grenet** (Rousset, éditeur). (*Thèse* de Paris, 1905.)

Dans une thèse fort intéressante, M. Grenet vient d'apporter une importante contribution à la pathogénie si obscure du purpura.

L'auteur, qui n'admet pas les classifications un peu étroites de certains hématologistes, conserve la division classique en purpura simple où se produisent les seules hémorragies cutanées et en purpura hémorragique où apparaissent à la fois les hémorragies cutanées et viscérales.

Deux groupes de symptômes lui semblent primer tous les autres : les troubles nerveux d'abord, qu'attestent l'examen des réflexes, la topographie radiculaire ou métamérique de l'éruption, la ponction lombaire même aussi bien dans les manifestations pétéchiales de la méningite cérébrospinale et des maladies nerveuses que dans les purpuras idiopathiques, orthostatiques ou non.

Puis, viennent les troubles hépatiques dont témoignent en clinique

l'hypertrophie du foie, la glycosurie alimentaire et, à l'autopsie, des lésions plus ou moins marquées de dégénérescence cellulaire.

L'origine de ces lésions et de ces troubles est toujours une intoxication ou une infection. L'atteinte du foie modifie la viscosité du sang et favorise l'hémorragie, celle du système nerveux diminue la tonicité des capillaires et localise l'éruption.

Aussi, après avoir passé en revue les diverses théories émises dans ces dernières années : théorie rénale, toxique, nerveuse et même théorie hématique basée sur des altérations sanguines contestables (absence de rétractilité du caillot), Grenet croit-il devoir se rallier à une théorie mixte où interviennent à la fois la toxinfection, l'altération hépatique et les lésions nerveuses.

Pour l'étayer il apporte un certain nombre d'expériences où il réussit à réaliser le purpura chez le lapin en faisant intervenir en même temps ces trois facteurs : 9 animaux dont le pédicule du foie avait été ligaturé momentanément reçurent dans la moelle des substances toxiques diverses : 8 d'entre eux présentèrent une éruption purpurique caractéristique.

Les nombreux succès obtenus par l'auteur dans ces expériences impressionnent d'autant plus que les résultats des expérimentateurs restèrent jusqu'ici à peu près négatifs. Ils suffisent à montrer, tout au moins dans un grand nombre de cas, l'exactitude d'une théorie en faveur de laquelle militent un grand nombre de faits cliniques consciencieusement observés.

M. Loeper.

Le Gerant . Pierre Auger.

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XVII

MÉMOIRES ORIGINAUX

RECUEIL DE FAITS

REVUE CRITIQUE

Pages.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XVII

Pages.

Pages.

G

H

I

L

N

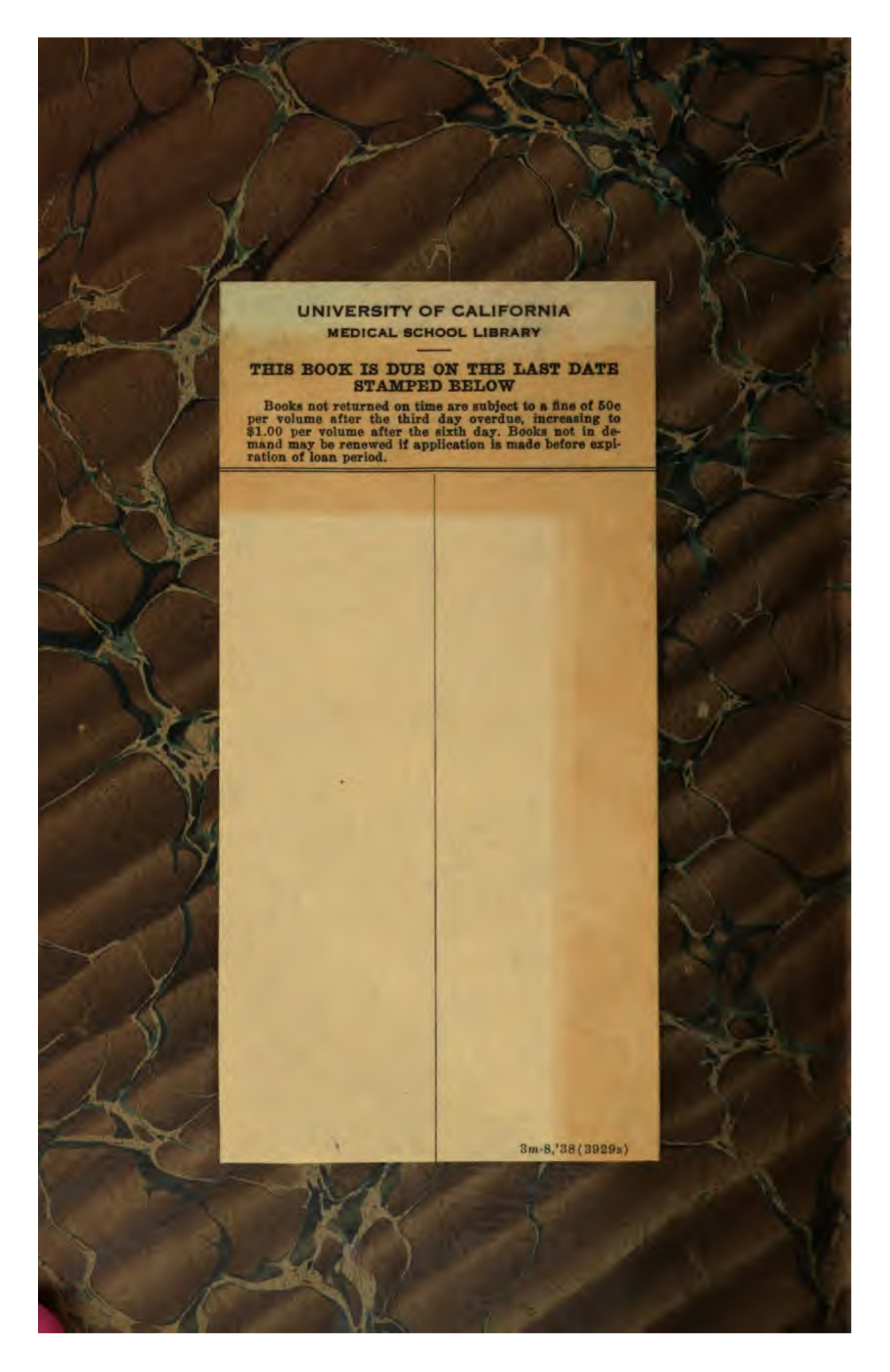
O

P

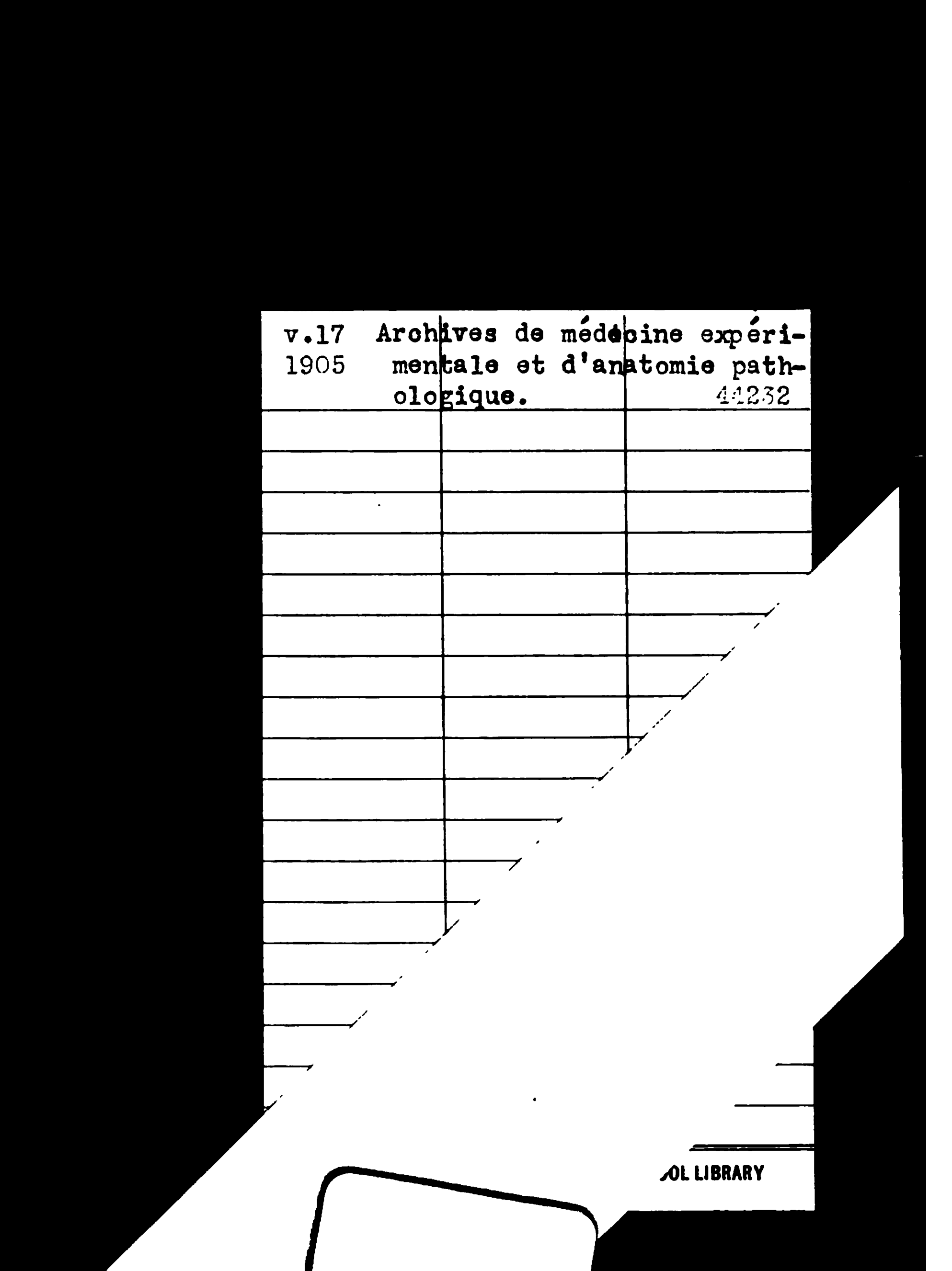
TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

CONTENUES DANS LE TOME XVI

Paris. — Typ. PHILIPPE RENOUARD, 19, rue des Saints-Pères. — 45600.



UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL SCHOOL LIBRARY
THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE STAMPED BELOW
Books not returned on time are subject to a fine of 50c per volume after the third day overdue, increasing to $1.00 per volume after the sixth day. Books not in demand may be renewed if application is made before expiration of loan period.
3m-8,'38(3929s)



v.17 Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique.
1905
44232
OL LIBRARY